

UNIVERSIDADE DE LISBOA – FACULDADE DE MEDICINA DE LISBOA  
INSTITUTO DE FORMAÇÃO AVANÇADA

**IMPACTO DA RADIOTERAPIA NA  
QUALIDADE DE VIDA DOS DOENTES COM  
MESTASTIZAÇÃO CEREBRAL**

Gonçalo da Silva Fernandez

VI CURSO MESTRADO EM CUIDADOS PALIATIVOS

Lisboa, Ano 2009-2012

# **IMPACTO DA RADIOTERAPIA NA QUALIDADE DE VIDA DOS DOENTES COM MESTASTIZAÇÃO CEREBRAL**

Gonçalo da Silva Fernandez

Orientador: Prof. Doutora Margarida de Abreu Roldão

Coorientador: Prof. Doutor António José Gonçalves Ferreira

Todas as informações contidas neste trabalho são da exclusiva responsabilidade do candidato, não cabendo à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa qualquer responsabilidade.



**RESUMO:**

**INTRODUÇÃO:** A avaliação da Qualidade de Vida (QdV) nos doentes com metástases cerebrais tem vindo a ser reconhecida como um importante objetivo complementar da terapêutica oncológica. O objetivo primário deste estudo foi avaliar a evolução da QdV em doentes com metastização cerebral após tratamentos de radioterapia.

**MATERIAL E MÉTODOS:** Foram incluídos os doentes com diagnóstico de metástases cerebrais e proposta de radioterapia holocraniana no nosso instituto, durante o ano de 2010. Questionários de avaliação de QdV foram entregues antes dos tratamentos (T0), após 1 mês (T1) e após 3 meses (T2) do término da radioterapia holocraniana. O teste de *Wilcoxon* com ajustamento para comparações múltiplas foi usado para a deteção de diferenças significativas nos diferentes itens de QdV. Para avaliação cognitiva dos doentes, recorreu-se ao *Minimental Status Examination* (MMSE).

**RESULTADOS:** Trinta e nove doentes com diagnóstico de metástases cerebrais completaram os questionários da EORTC QLQ-C30/BN-20 independentemente. A idade mediana foi de 59,9 anos (de 37 a 81 anos). Os nossos resultados reportaram diferenças significativas entre a avaliação inicial (T0) e os 3 meses após radioterapia holocraniana (T2) na deterioração nas dimensões de “Saúde global e QdV” ( $p=0,034$ ), “Funcionamento cognitivo” ( $p=0,004$ ), “Falta de apetite” ( $p=0,031$ ), “Sonolência” ( $p=0,001$ ), e “Perda de cabelo” ( $P=0,005$ ). Entre a avaliação inicial e após 1 mês da radioterapia, houve também uma tendência para a deterioração no “Funcionamento físico” ( $p=0,012$ ), “Défice de comunicação” ( $p=0,012$ ), e “Fraqueza de pernas” ( $p=0,024$ ). Os nossos resultados não reportaram alterações neuro-cognitivas severas ao longo do seguimento dos doentes. A mediana de sobrevivência foi de 3 meses (IC 95% 1,85 - 4,15).

**CONCLUSÕES:** Os nossos resultados demonstraram uma deterioração do estado geral de saúde e da qualidade de vida (QdV), com agravamento dos sintomas relacionados com a radioterapia. Enfatizamos a necessidade de refinar os critérios de indicação para radioterapia holocraniana, sobretudo em doentes com pior prognstico.

**ABSTRACT:**

**BACKGROUND:** Assessment of quality of life (QoL) in brain metastases patients has become increasingly recognized as an important outcome in oncology. The primary objective of this study was to evaluate QoL for patients with brain metastases after radiotherapy treatments.

**MATERIAL AND METHODS:** Patients treated for brain metastases in our department during 2010 were included in our prospective study. QoL assessments were conducted at baseline, 1 month, and 3 months after completion of whole-brain radiotherapy (WBRT). Wilcoxon test adjusted for multiple comparisons was calculated to detect significant differences in global QoL scores. To evaluate cognitive status we used the *Minimental Status Examination* (MMSE)

**RESULTS:** Thirty-nine patients with brain metastases completed the EORTC QLQ-C30/BN-20 questionnaire independently. Median age was 59,9 years (from 37 to 81 years). Our results report differences between baseline and 3 month in deterioration of “Global health status” ( $p=0,034$ ) and “Cognitive function” ( $p=0,004$ ), “Appetite loss” ( $p=0,031$ ), “Drowsiness” ( $p=0,001$ ), and “Hair loss” ( $p=0,005$ ). There is a tendency for worsening of “Physical function” ( $p=0,004$ ), “Communication deficit” ( $p=0,012$ ), and “Weakness of legs” ( $p=0,024$ ), between baseline and 1 month evaluation. There wasn’t any difference in global cognitive status between different evaluations. Median survival time was 3 months (CI 95% 1,85-4,15).

**CONCLUSIONS:** Our findings indicate deterioration for global health status, and QoL after radiation treatments, as well as worsening of whole brain radiotherapy related symptom items. Further research is necessary to refine treatment selection for patients with brain metastases, especially on poor performance status patients.

## AGRADECIMENTOS

Aos doentes que se disponibilizaram a participar neste estudo, porque, sem eles, o mesmo no poderia ter sido realizado.

 Profa Doutora Margarida Roldão pela sua disponibilidade, sabedoria e ensinamento em todo o processo de orientação desta dissertação.

Ao Prof. Doutor Antnio Gonçalves Ferreira pelo seu constante apoio e cooperação, essencial na concretização deste trabalho.

s minha colegas Dra Rute Pocinho e Dra Catarina Travancinha, que comigo colaboraram neste projeto. Ao Dr. Eduardo Netto pelo seu rigor e qualidade profissional que contribuíram decisivamente na minha formação.

À Dra. Margarida Borrego, pelas suas ideias e incentivo na criação deste projeto.

 minha família e amigos, pelo seu apoio incondicional e compreensão nos momentos de maior indisponibilidade e por estarem sempre presentes.

Aos professores com quem me cruzei neste percurso e que muito contribuíram para o meu crescimento acadmico.

## ÍNDICE

<b>1. JUSTIFICAÇÃO DO ESTUDO .....</b>	<b>11</b>
<b>2. ENQUADRAMENTO TEÓRICO .....</b>	<b>13</b>
<b>2.1 METÁSTASES CEREBRAIS .....</b>	<b>13</b>
2.1.1 EPIDEMIOLOGIA .....	13
2.1.2 PATOFISIOLOGIA.....	15
2.1.3 DIAGNÓSTICO/AVALIAÇÃO .....	18
2.1.4 SINTOMATOLOGIA E DÉFICES COGNITIVOS .....	19
2.1.5 FATORES DE PROGNÓSTICO.....	21
<b>2.2 TRATAMENTO.....</b>	<b>24</b>
2.2.1 CIRURGIA.....	24
2.2.2 RADIOTERAPIA HOLOCRAIANA .....	25
2.2.3 RADIOCIRURGIA ESTEREOTÁXICA.....	27
2.2.4 QUIMIOTERAPIA .....	27
2.2.5 TRATAMENTO DE METÁSTASE CEREBRAL ÚNICA .....	28
2.2.6 TRATAMENTO DE OLIGOMETÁSTASES CEREBRAIS (2 A 3 LESES) .....	28
2.2.7 TRATAMENTO DE METÁSTASES MÚLTIPLAS CEREBRAIS (MAIS DE 4 LESES) .....	29
2.2.8 CORTICOTERAPIA.....	29
<b>2.3 QUALIDADE DE VIDA (QDV).....</b>	<b>30</b>
2.3.1 QUALIDADE DE VIDA (QDV) E METÁSTASES CEREBRAIS.....	31
2.3.2 QUALIDADE DE VIDA (QDV) E CUIDADOS PALIATIVOS .....	32
2.3.3 O INTERESSE EM MEDIR A QUALIDADE DE VIDA (QDV) .....	33
<b>3. OBJETIVOS .....</b>	<b>35</b>
<b>4. DESENHO DO ESTUDO .....</b>	<b>36</b>
<b>5. MÉTODOS .....</b>	<b>37</b>
<b>5.1 INSTRUMENTOS DE MEDIDA UTILIZADOS NO ESTUDO.....</b>	<b>37</b>
<b>5.2 GRUPOS DE PROGNÓSTICO .....</b>	<b>38</b>
<b>6. MATERIAL .....</b>	<b>39</b>
<b>6.1 POPULAÇÃO ALVO .....</b>	<b>39</b>
<b>6.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA.....</b>	<b>40</b>
<b>6.3 INSTITUIÇÃO ONDE SE REALIZOU O ESTUDO .....</b>	<b>40</b>

<b>7. RESULTADOS</b>	<b>41</b>
<b>7.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA</b>	<b>41</b>
7.1.1 CARACTERIZAÇÃO SÓCIO-DEMOGRÁFICA	41
7.1.2 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA	42
<b>7.2. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO</b>	<b>46</b>
7.2.1 ÍNDICE DE KARNOFSKY (IK)	46
7.2.2 QUALIDADE DE VIDA	47
7.2.3. AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO COGNITIVA	50
<b>7.3. SOBREVIVÊNCIA</b>	<b>51</b>
<b>7.4 CLASSIFICAÇÃO RPA/GPA</b>	<b>51</b>
7.4.1 ANÁLISE DE SUBGRUPOS POR CLASSIFICAÇÃO RPA	52
7.4.2 SOBREVIVÊNCIA POR CLASSE RPA	56
7.4.3 SOBREVIVÊNCIA POR CLASSE GPA	57
<b>7.5 AVALIAÇÃO POR SUB-GRUPOS</b>	<b>58</b>
7.5.1 ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA POR ÍNDICE DE KARNOFSKY ( $\leq 70$ VS $> 70$ )	58
7.5.2 ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA POR IDADE $> 70$ VS IDADE $\leq 70$ .	59
7.5.3 ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA POR NÚMERO DE LESÕES	60
7.5.4 ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA POR CATEGORIAS DO MMSE.	60
7.5.5 ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA POR ESTADO PROGRESSIVO VS. NÃO PROGRESSIVO.	61
7.5.6 ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA POR CIRURGIA VS NÃO CIRURGIA	62
7.5.7 ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA POR RADIOCIRURGIA VS NÃO RADIOCIRURGIA	63
<b>8. DISCUSSÃO</b>	<b>64</b>
<b>9. CONCLUSÕES</b>	<b>77</b>



## ÍNDICE DE TABELAS

<u>TABELA 1:</u> SINTOMAS FOCAIS E SINAIS DE ACORDO COM A LOCALIZAÇÃO DA METÁSTASE .....	20
<u>TABELA 2:</u> CLASSIFICAÇÃO BASEADA NO <i>RECURSIVE PARTITIONING ANALYSIS</i> PARA METÁSTASES CEREBRAIS E CORRESPONDENTE SOBREVIVÊNCIA ESTIMADA .....	22
<u>TABELA 3:</u> CLASSIFICAÇÃO BASEADA NO <i>GRADED PROGNOSTIC ASSESSMENT (GPA)</i> PARA METÁSTASES CEREBRAIS E CORRESPONDENTE SOBREVIVÊNCIA ESTIMADA .....	23
<u>TABELA 4:</u> DADOS SÓCIO-DEMOGRÁFICOS.....	41
<u>TABELA 5:</u> LOCALIZAÇÃO E HISTOLOGIA DE TUMOR PRIMÁRIO. ....	42
<u>TABELA 6:</u> LOCALIZAÇÃO DAS METÁSTASES .....	43
<u>TABELA 7:</u> NÚMERO DE LESÖES .....	43
<u>TABELA 8:</u> DIMENSÃO DAS LESÖES (EM MM).....	44
<u>TABELA 9:</u> ADMINISTRAÇÃO DE CORTICOTERAPIA COM DEXAMETASONA.....	44
<u>TABELA 10 :</u> RESUMO DE DOSE DE TRATAMENTOS COM RADIAÖES IONIZANTES: RADIOTERAPIA HOLOCRAIANA E RADIOCIRURGIA.....	46
<u>TABELA 11:</u> ÍNDICE DE KARNOFSKY .....	46
<u>TABELA 12:</u> AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS DE QdV .....	49
<u>TABELA 13:</u> AVALIAÇÃO DO <i>MINI-MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)</i> EM T0 (BASELINE) E T2 (APÖS 3 MESES DOS TRATAMENTOS DE RADIOTERAPIA). ....	50
<u>TABELA 14:</u> AVALIAÇÃO DAS SUBESCALAS <i>MINI-MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)</i> .....	50
<u>TABELA 15:</u> RESUMO DE DISTRIBUIÇÃO DE DOENTES PELOS DIFERENTES GRUPOS DE PROGNÖSTICO (RPA E GPA) .....	52
<u>TABELA 16:</u> LOCALIZAÇÃO DAS METÁSTASES (RPA I) .....	53
<u>TABELA 17:</u> NÚMERO DE METÁSTASES (RPA I).....	53
<u>TABELA 18:</u> DIMENSÃO DAS LESÖES (RPA I) .....	53
<u>TABELA 19:</u> MMSE TOTAL (RPA I).....	54
<u>TABELA 20:</u> LOCALIZAÇÃO DAS METÁSTASES (RPA III).....	55
<u>TABELA 21:</u> NÚMERO DE LESÖES (RPA III) .....	55
<u>TABELA 22:</u> DIMENSÃO DAS LESÖES (RPA III) .....	55
<u>TABELA 25:</u> MMSE TOTAL (RPA III).....	56

## ÍNDICE DE FIGURAS

<u>FIGURA 1:</u> PLANEAMENTO DO TRATAMENTO DE RADIOTERAPIA HOLOCRAIANA. ....	25
<u>FIGURA 2:</u> <i>ESQUEMA DO ESTUDO</i> .....	36
<u>FIGURA 3:</u> ALTERAÇÕES DOS PARÂMETROS “SAÚDE GLOBAL E QdV”, “FUNCIONAMENTO FÍSICO”, “FUNÇÃO COGNITIVO” E “PERDA DE APETITE” ENTRE AS DIFERENTES AVALIAÇÕES (T0, T1, E T2) .....	48
<u>FIGURA 4:</u> CURVA DE SOBREVIVÊNCIA DA TOTALIDADE DA AMOSTRA .....	51
<u>FIGURA 5:</u> CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA, POR CLASSE RPA.....	57
<u>FIGURA 6:</u> CURVAS DE SOBREVIVÊNCIA, POR CLASSE GPA .....	58
<u>FIGURA 7:</u> CURVA DE SOBREVIVÊNCIA POR ÍNDICE DE KARNOFSKY (IK) .....	59
<u>FIGURA 8:</u> CURVA DE SOBREVIVÊNCIA POR GRUPOS DE IDADE .....	59
<u>FIGURA 9:</u> CURVA DE SOBREVIVÊNCIA POR Nº DE LESES.....	60
<u>FIGURA 10:</u> CURVA DE SOBREVIVÊNCIA POR CATEGORIA DE MMSE .....	61
<u>FIGURA 11:</u> CURVA DE SOBREVIVÊNCIA POR ESTADO DE PROGRESSÃO DE DOENÇA.....	62
<u>FIGURA 12:</u> CURVA DE SOBREVIVÊNCIA POR CIRURGIA PRÉVIA.....	63
<u>FIGURA 13:</u> CURVA DE SOBREVIVÊNCIA POR RADIOCIRURGIA.....	63

## ANEXOS

ANEXO I – CONSENTIMENTO INFORMADO

ANEXO II – QUESTIONÁRIO DE RECOLHA DE DADOS

ANEXO III – MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

ANEXO IV – PARECER FAVORÁVEL DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE DO INSTITUTO PORTUGUÊS DE ONCOLOGIA DE LISBOA – FRANCISCO GENTIL.

## 1. JUSTIFICAÇÃO DO ESTUDO

A metastização cerebral é uma realidade para muitos doentes oncológicos, não são por estar associada a um prognóstico reservado, mas pelo seu impacto sintomático e psicológico nos doentes.

As metástases cerebrais são leses com origem em tumores não pertencentes ao sistema nervoso central, que o atingem secundariamente através da implantação de grupos celulares tumorais transportados pelo sangue ou por contiguidade, quando se localizam na proximidade do sistema nervoso central. Os doentes podem apresentar-se assintomáticos ou com sintomas focais (hemiparésia, perda de campo visual, deficit de nervos cranianos) ou não-focais (cefaleias, náuseas, vmitos).

A elevada incidência desta patologia deve-se a um aumento significativo da sobrevivência destes doentes, envelhecimento da população, assim como às recentes técnicas diagnósticas disponíveis. Contudo as metástases cerebrais continuam associadas a um prognóstico reservado, com sobrevivência mediana estimada de 1 a 6 meses.

A radioterapia holocraniana é o tratamento mais comum, sendo o seu principal objetivo a paliao de sintomas e o aumento da sobrevivência dos doentes. No entanto, existem outros tratamentos indicados em doentes selecionados, nomeadamente radiocirurgia ou a remoção cirúrgica da lesão. Muitos doentes com metástases cerebrais manifestam a sua preocupação relativamente aos efeitos secundários da radioterapia.

A qualidade de vida e função neuro-cognitiva têm-se tornado uma preocupação cada vez mais importante nesta população de doentes. Existem vários estudos comparativos entre as diferentes modalidades terapêuticas com o intuito de avaliar a resposta aos tratamentos e sobrevivência dos doentes. Na última década tem havido um crescente interesse em investigar o real efeito destes tratamentos na qualidade de vida (QdV) e função neuro-cognitiva dos doentes com metástases cerebrais. Uma vez que os tratamentos são de intuito paliativo, pretendemos que a radioterapia melhore, ou pelo menos, estabilize a QdV e/ou os sintomas associados à metastização cerebral. A utilização de indicadores de QdV poderá fornecer informação sobre os reais benefícios destes tratamentos.

Como médico interno de radioterapia, desde cedo demonstrei o meu interesse no seguimento dos doentes submetidos a radioterapia holocraniana. Frequentemente me deparei com o mau estado geral da maioria dos doentes e com a sua baixa sobrevivência. Na minha experiência pessoal, constatei alguns casos de morte durante os tratamentos ou

num curto espaço de tempo após o seu término. Devido à duração da radioterapia holocraniana,  colaboração requerida e ao desconforto no posicionamento diário dos doentes, torna-se impreterível a avaliação criteriosa das indicações da radioterapia paliativa. Com o risco de proporcionarmos tratamentos penosos, com efeitos adversos consideráveis e poucos benefícios a curto prazo, existe um claro interesse em determinar para quais os doentes em que a radioterapia holocraniana terá impacto na história natural da doença, QdV e estado geral de saúde.

Pretendemos com este trabalho avaliar quantitativamente a QdV dos doentes com metastização cerebral, antes e após 1 e 3 meses dos tratamentos de radioterapia holocraniana. Recorremos aos questionários validados na língua portuguesa da *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) na consulta de planeamento de radioterapia, 1 mês e 3 meses após o término da radioterapia holocraniana. Considerando os diferentes fatores de risco descritos na literatura e diferentes grupos de prognóstico, esperamos avaliar a resposta aos tratamentos através dos índices de QdV, no intuito de determinar na nossa população, quais os doentes que beneficiaram dos tratamentos de radioterapia.

## 2. ENQUADRAMENTO TE33RICO

### 2.1 MET33STASES CEREBRAIS

O sistema nervoso central 33 uma das localizações mais comuns para met33stases 33 dist33ncia. Est33 estimado que cerca de 20% a 40% dos doentes com diagn33stico de doença oncol33gica desenvolvem met33stases cerebrais no decorrer da sua doença. No entanto, devido 33 diminuição da mortalidade e 33 deteção precoce de doenças oncol33gicas, a incid33ncia desta patologia parece estar a aumentar (*DeVita et al, 2008*)<sup>17</sup>.

De acordo com as estat33sticas recentes, a maioria dos doentes com cancro s33o tratados (*Jemal et al, 2003*)<sup>31</sup>. Se a maioria dos diagn33sticos fossem identificados em fases precoces, ou seja, bem localizados e em est33dios iniciais, a cura seria a regra e n33o a sua exceção. No entanto, quando s33o identificadas met33stases 33 dist33ncia, a morte, com raras exceções (como no caso dos tumores de c33lulas germinais, leucemias e linfomas) 33 inevit33vel. A terapia pode controlar muitos tumores metast33ticos durante meses ou anos, mas esse n33o 33 habitualmente o caso das met33stases cerebrais. Para estes pacientes, independentemente do tratamento efetuado, a sobreviv33ncia 33 limitada.

#### 2.1.1 EPIDEMIOLOGIA

As met33stases intracranianas s33o a complicação neurol33gica mais comum e devastadora da doença oncol33gica sist33mica (*Nayak et al, 2012*)<sup>45</sup>. Podem disseminar-se pelo cr33nio, par33nquima cerebral, dura-m33ter, leptomen33nges, e, menos frequentemente, para a gl33ndula pituit33ria, gl33ndula pineal, ou plexo cor33ideu. No entanto, o local de metastização intracraniana mais frequente 33 o par33nquima cerebral (*Fabi et al, 2011*)<sup>21</sup>. A m33dia idade ao diagn33stico s33o os 60 anos (*Gravrilovic et al, 2005*)<sup>27</sup>. Os tumores prim33rios que mais frequentemente metastizam para o c33rebro s33o o cancro do pulm33o, o cancro da mama e o melanoma, que contribuem para 67% a 80% das met33stases cerebrais. Est33 descrita que a m33dia de intervalo de tempo entre o diagn33stico do tumor prim33rio e o desenvolvimento de met33stases cerebrais 33 de aproximadamente 8 meses (*Stark et al, 2011*)<sup>67</sup>.

A incidência de metástases cerebrais está a aumentar (*Barnholtz-Sloan et al, 2004*)<sup>6</sup>. Este facto poderá estar correlacionado com o aumento da disponibilidade de técnicas de imagem sofisticadas, como a ressonância magnética nuclear (RMN), e com o aumento da realização de técnicas de imagem do sistema nervoso central durante o seguimento dos doentes (como no caso dos doentes com carcinoma do pulmão) (*Kaira et al, 2010*)<sup>32</sup>. O número de metástases identificadas no diagnóstico é altamente dependente da modalidade de imagem utilizada. Múltiplas metástases cerebrais são identificadas em 47% dos doentes com diagnóstico inicial de metástases cerebrais em tomografia computadorizada (TC). Esta percentagem aumenta para 75% utilizando a RMN com contraste de Gadolínio.

A exata incidência da metastização cerebral é desconhecida. A maioria dos estudos epidemiológicos utilizam os registos de óbito, hospitalares, e/ou oncológicos para determinar a frequência de metástases cerebrais no decorrer da doença oncológica, no entanto estes métodos são pouco fidedignos. De realçar que muitas destas leses são assintomáticas, e que muitos sintomas são ignorados nos pacientes gravemente doentes ou com doença disseminada (*Schouten et al, 2002*)<sup>59</sup>. As autópsias sugerem que a incidência de metastização cerebral é bastante mais elevada do que a revelada pelos estudos epidemiológicos. Numa série de autópsias realizadas a 2000 doentes que faleceram de cancro, conduzidas por *Posner* e *Chernik* em 1978, quase um quarto dos doentes apresentaram metástases intracranianas. *Gravrilovic et al* também estimaram que cerca de 25% dos doentes com cancro morrem por metástases do sistema nervoso central. De facto, com a exceção dos tumores do pulmão, é raro encontrar metástases sintomáticas no diagnóstico inicial de doença oncológica (*Gravrilovic et al, 2005*)<sup>27</sup>. Os estudos disponíveis na literatura que utilizam as autópsias como método de caracterização epidemiológica são datados desde há 25 anos. Contudo, devido à redução de autópsias realizadas na atualidade, não existe nenhuma série que nos proporcione informação adicional sobre a verdadeira incidência desta doença.

### 2.1.2 PATOFISIOLOGIA

Para a metastização ocorrer, as células geneticamente predispostas para metastizar são submetidas a uma série de processos complexos, os quais apenas um pequeno número de células tumorais cumpre.

A proliferação não-controlada, isto é, o crescimento tumoral,  necessário para a metastização, mas não é suficiente. Existe alguma controvérsia no que diz respeito ao modo como as células com propensão para a metastização se desenvolvem num determinado tumor. Uma perspetiva defende que primeiro o tumor acumula alterações genéticas e epigenéticas selecionadas para vantagens de sobrevivência e proliferação. Posteriormente, alterações genéticas adicionais conferem habilidade de invasão e metastização. Uma segunda e mais recente hipótese defende que a tendência para metastizar  adquirida na fase inicial, juntamente com as alterações genéticas iniciais, provavelmente envolvendo mutações semelhantes ou iguais às responsáveis pela proliferação não-controlada. Evidências clínicas e experimentais suportam as duas hipóteses. Por exemplo, apesar de tumores de maiores dimensões terem mais probabilidade de metastizar do que os tumores de pequenas dimensões, existe evidência que tumores primários muito pequenos já estejam metastizados na sua fase de deteção, sugerindo a propensão inicial para metastização (*Engel et al*, 2003)<sup>19</sup>. Estudos genéticos de adenocarcinomas identificaram expressão de genes que distinguem tumores primários de metastáticos. Esta assinatura, quando presente, está associada a pior prognóstico, sugerindo que o potencial metastático surge inicialmente com o tumor primário (*Ramaswamy et al*, 2003)<sup>55</sup>.

Um tumor não tem capacidade de crescer para lm de 1 a 2 mm sem desenvolver o seu próprio suporte vascular (angiognese). O aporte sanguíneo de capilares já existentes não é habitualmente suficiente para suportar o crescimento tumoral na maioria dos rgos. Estes vasos sanguíneos e linfáticos recém-formados poderão ser mais susceptíveis  invasão por células tumorais do que os vasos normais. Neste contexto, alguns autores consideram que a angiognese pode estar associada  metastização (*Sugino et al*, 2002)<sup>69</sup>.

As células tumorais com elevada propensão para metastização têm uma maior orientação para os vasos sanguíneos e menos probabilidade em fragmentar do que as células tumorais não metastáticas. Muitas destas células móveis presentes no tumor não são células neoplásticas, mas células derivadas do sistema imunitário. Estas células podem

ajudar a orientar o tumor para os vasos sanguíneos ou gerar poros nas paredes dos vasos sanguíneos. Neste contexto, a evidência sugere que a hipóxia também tem um papel muito importante na angiognese e migração celular. A perda de adesão das moléculas na superfície tumoral também permite uma entrada mais facilitada nos vasos. Assim sendo, fatores de mobilidade, moléculas de adesão e enzimas proteolíticas desempenham um papel importante na invasão dos tecidos normais pelas células tumorais, assim como o seu extravasamento para os capilares, canais linfáticos, ou veias, de forma a atingir a articulação arterial (*Whyckoff et al*, 2000)<sup>80</sup>.

As células tumorais são habitualmente de maiores dimensões que o lúmen dos capilares; uma vez libertadas na circulação, são habitualmente detidas no primeiro complexo capilar que encontram. Neste contexto, seria de esperar que tumores de órgãos que não o pulmão, seriam detidos primeiro no pulmão, fígado, ou corpos vertebrais, dependendo se a drenagem venosa é efectuada pela veia cava, ou veia porta, respetivamente. No entanto, algumas células tumorais ultrapassam o primeiro complexo capilar de forma a atingir a circulação arterial, e são detidas posteriormente no leito capilar de outros rgos (*Grossman et al*, 2002)<sup>28</sup>.

O pulmão é a fonte mais comum para desenvolvimento de metástases cerebrais, em parte, porque os tumores pulmonares têm acesso direto às veias pulmonares que vão conduzir à circulação arterial, via ventrículo esquerdo. Os tumores de outros órgãos entram primeiro na circulação venosa, sendo conduzidos até ao lado direito do coração, sendo posteriormente direcionados  artéria pulmonar, atingindo o leito capilar dos pulmões. As células tumorais podem ficar alojadas no pulmão, formando metástases pulmonares (um achado frequente em doentes com diagnóstico de metástases cerebrais). As metástases cerebrais ocorrem frequentemente numa fase tardia do decorrer da história do doente, habitualmente quando o tumor já se encontra metastizado noutros rgos. Nestes casos, quando o tumor primário se encontra em remissão completa, as metástases cerebrais poderão resultar de metástases secundárias (como por exemplo, metástases pulmonares que metastizam para o SNC) (*Weiss et al*, 2002)<sup>78</sup>.

mbolos tumorais de menores dimensões podem ser responsáveis pelo quadro clínico sintomático em 3 estdios: (1) o êmbolo tumoral oclui um vaso cerebral, causando isquemia focal e sintomas clínicos sugerindo enfarte; (2) após causar sintomas



neurológicos, o êmbolo rompe, entra no leito capilar e os sintomas resolvem; (3) as células tumorais nos capilares extravasam e crescem, causando, após vários meses, os mesmos sintomas causados pelo êmbolo original (*Gravrilovic et al*, 2005) <sup>27</sup>.

Quando as células tumorais atingem a circulação arterial, a sua distribuição pela corrente sanguínea deverá ser de acordo com o fluxo de sangue em cada  rg o. O cérebro recebe 15% do fluxo cardíaco em fase de descanso, sendo suposto receber esta proporção de células tumorais em circulação. Vários estudos experimentais demonstram que as células cancerígenas são detidas no cérebro de acordo com a distribuição do fluxo sanguíneo. É neste contexto que as metástases cerebrais ocorrem, habitualmente, na junção da substância branca/cinzenta ou áreas de bacia hidrográfica (*watershed areas*) do cérebro. O êmbolo metastático é detido na redução do diâmetro do lúmen arterial, ficando este alojado nos mesmos locais dos embolismos cerebrais (*Delattre et al*, 1988) <sup>18</sup>. A distribuição habitual é de 80% nos hemisférios cerebrais, 15% no cerebelo, e 3% no tronco cerebral, semelhante à corrente sanguínea. Os doentes com metástase única de locais pélvicos primários (próstata, útero, ovário) têm aparentemente uma predileção pela fossa posterior e dura-máter (50% dos casos), considerando que metástases únicas de primários não-pélvicos localizam-se preferencialmente na região supra-tentorial em 80% a 90% dos casos (*Nussbaum et al*, 1988) <sup>48</sup>.

Os tumores que deixam a vasculatura do SNC para invadir o cérebro, leptomen ges ou medula espinal não crescem necessariamente (*DeVita et al*, 2008) <sup>17</sup>. Se o ambiente não for propício, as células tumorais podem morrer ou permanecer dormentes durante meses ou mesmo anos. Existe ampla evidência de metástases solitárias cerebrais com vários anos de desenvolvimento após aparente cura do tumor primário. Este fen meno é particularmente frequente nos melanomas e tumores da mama (*Gravrilovic et al*; 2005) <sup>27</sup>.

Para uma metástase se formar e tornar-se clínica e radiologicamente aparente, o cérebro tem de fornecer um ambiente propício para que as células tumorais possam expressar as moléculas que suportam o seu crescimento. Existe evidência experimental de que o microambiente do cérebro altera a natureza das células tumorais. Apesar das células tumorais tirarem vantagem do suporte vascular cerebral, a sua capacidade de crescimento e formação de metástases depende de vários fatores presentes no tumor e cérebro. Este fator tem inúmeras implicações clínicas, uma vez que poderão ser equacionadas intervenções terapêuticas que afetem não só as células cancerígenas, mas também o

microambiente cerebral, tornando-o menos propício para o crescimento tumoral (*Gravrilovic et al, 2005*)<sup>27</sup>.

### **2.1.3 DIAGNÓSTICO/AVALIAÇÃO**

A avaliação e diagnóstico de potenciais metástases cerebrais incluem recolha de história clínica, exame físico do doente e exame neurológico. Deverá haver suspeita de metástases cerebrais em todos os doentes com história de doença oncológica conhecida e sintomas de cefaleias (presente em 40,0 a 50,0% dos casos), síncope (15,0% a 25,0% dos casos), alterações da função cognitiva (descrita em 65,0% dos casos), ou outros sintomas neurológicos (40,0%), nomeadamente hemiparesia, afasia, ou hemianopsia. Contudo, apesar do exame objetivo e neurológico serem frequentemente negativos na avaliação inicial, estes poderão revelar papiledema ou défices neurológicos focais.

Não existem exames analíticos específicos indicados para a avaliação de metástases cerebrais, no entanto é recomendado o doseamento de provas de função renal e hepática para avaliação de doença sistémica.

A ressonância magnética nuclear crânio-encefálica (RMN-CE) com contraste (gadolínio) é o melhor método para identificação de metástases cerebrais. No entanto, a tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) poderá ser utilizada em doentes com contraindicações para efetuar RMN-CE (por existência de próteses metálicas), não sendo tão sensível para a identificação de leses de pequenas dimensões localizadas na substância branca (*Van der Molen et al, 2008*)<sup>74</sup>. A maioria das metástases cerebrais tem um crescimento esférico, bem delimitado, representada por imagens de massa sólida que empurra o parênquima adjacente em vez de o destruir. Está habitualmente circunscrita por edema peri-lesional, sendo que as metástases de crescimento rápido podem apresentar necrose central ou alterações quísticas, e outras, como as metástases de melanoma, coriocarcinoma, ou carcinoma testicular, poderão ter conteúdo hemorrágico (*Langer et al, 2005*)<sup>36</sup>.

As imagens de diagnóstico de rotina são habitualmente pedidas nos casos de tumores primários pulmonares. Exames de rotina ao SNC a doentes recém-diagnosticados com tumor de não-pequenas células do pulmão identificaram metástases cerebrais em 3% a 10% dos pacientes (*Yolkoi et al, 1999*)<sup>85</sup>, sendo mais frequentes os casos de

adenocarcinomas que nos pavimento-celulares. Com exceção dos tumores do pulmão, a requisição da execução de imagens de rotina para diagnóstico de metástases cerebrais em doentes assintomáticos não é justificado. Poderá ser feita uma exceção para os melanomas devido à sua elevada propensão para metastização cerebral (cerca de 40,0% em séries de autópsias realizadas) (*Posner et al*, 1978) <sup>52</sup>.

#### **2.1.4 SINTOMATOLOGIA E DÉFICES COGNITIVOS**

Cerca de 2/3 dos doentes com metástases cerebrais detetadas em autópsias apresentaram sintomas neurológicos em vida (*Weiss et al*, 2002) <sup>72</sup>. A sintomatologia está diretamente correlacionada com a localização intracraniana e edema peri-lesional. Os sinais e sintomas mais comuns estão resumidos na Tabela 1. Habitualmente, a sintomatologia tem uma evolução clínica insidiosa e desenvolve-se durante um período de dias ou poucas semanas. A distribuição do edema através da substância branca determina frequentemente a rapidez da instalação e progressão dos sinais e sintomas (*Langer et al*, 2005) <sup>36</sup>. A presença de conteúdo hemorrágico no tumor poderá causar uma instalação mais súbita ou mesmo a agudização dos sintomas.

**Tabela 1:** Sintomas focais e sinais de acordo com a localização da metástase(Adaptado de *Leiber and Phillips Textbook of Radiation Oncology Third edition, 2010*)

REGIÃO ANATMICA	SINAIS E/OU SINTOMAS
<b>Lobo Frontal</b>	Alterações de personalidade Movimentos do membro contra-lateral lentificados, alterações da marcha, controlo de esfínteres voluntários Hemiplegia espástica contra-lateral Alteraao de humor Dificuldade de adaptação a novas situações Perda de iniciativa Disfagia + alterações nos movimentos das mãos, língua e lábio Apraxia (se lobo dominante envolvido)
<b>Envolvimento Bifrontal</b>	Hemiparesia bilateral Paralisia bulbar espástica Défice cognitivo Labilidade emocional Demência
<b>Lobo Temporal</b>	Défice de memória recente Quadrant�psia hom�nima Alucinação auditiva Comportamento agressivo Depressão
<b>Lobo não dominante</b>	Problema percetual minor Desorientação espacial
<b>Lobo dominante</b>	Disnomia Défice de perceção dos comandos verbais Afasia de Fluent-Wernicke
<b>Lobo Parietal</b>	Hemiparesia moderada Perda sensorial moderada a grave Hemianopsia hom�nima Inatenao visual
<b>Lobo não dominante</b>	Anomalias de perceção Anosognosia Apraxia no vestir
<b>Lobo dominante</b>	Alexia Disgrafia Outras formas de apraxia
<b>Lobo Occipital</b>	Hemianopsia contra-lateral Outras aberrações visuais
<b>Envolvimento bilateral</b>	Cegueira cortical Anormalidades sensoriais contra laterais Parestesia contra-lateral intermitente
<b>Tálamo e/ou gânglio basal</b>	Síndrome de dor neuropática Tremor intencional contra-lateral Outras doenças do movimento Hidrocefalos (por compressão dos ventrículos laterais ou do 3� ventrículo)

### 2.1.5 FATORES DE PROGNÓSTICO

Os ndices de prognóstico são ferramentas importantes para delinear estratégias de intervenção nos doentes com metástases cerebrais. Trata-se de uma forma de garantir que novas técnicas de tratamento desenvolvidas sejam aplicadas a grupos homogneos de doentes. Os fatores clínicos de prognóstico mais utilizados são: a idade, o *performance status*, e o *status* da doença extracraniana. Outros fatores também são habitualmente considerados, nomeadamente: o tamanho e localização das metástases, histologia do tumor primário, assim como o intervalo de tempo entre o diagnóstico do tumor primário e a deteção da doença metastática.

Em 1997, o *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) publicou um ndice de prognóstico ainda utilizado atualmente em doentes com metástases cerebrais: o *Recursive partitioning analysis* (RPA) (tabela 2). Foi o primeiro sistema por pontuações usado para classificar doentes com metastização cerebral em categorias de sobrevivência. Três anos depois, os mesmos autores validaram a classificação de RPA usando os resultados do ensaio RTOG 91-04 (estudo randomizado com o intuito de comparar duas doses/fracção de Radioterapia diferentes) (Gaspar et al, 2000)<sup>23</sup>. Este sistema de prognóstico foi, posteriormente, validado por outros grupos (Nieder et al, 2000; Tendulkar et al, 2004; Cannady et al; 2004)<sup>11,47,71</sup>, cuja classificação se encontra descrita na tabela 2.

Baseado numa análise multivariada de 916 doentes, Lutterbach et al sugeriu que a divisão da classificação classe III em 3 grupos separados era relevante em termos de prognóstico (Lutterbach et al; 2002)<sup>40</sup>. A sua definição classificaria a classe IIIa com idade <65 anos, tumor primário controlado e metástase única do SNC, classe IIIc com idade ≥ 65 anos, tumor primário não controlado e metástase múltiplas no SNC, sendo a classe IIb para os restantes casos. Neste estudo o número de leses metastáticas também teve valor de prognóstico, com vantagem de sobrevivência em doentes com metástase única comparativamente a doentes com metástases múltiplas.

**Tabela 2:** Classificação baseada no *Recursive Partitioning Analysis* para metástases cerebrais e correspondente sobrevivência estimada (baseado nos dados de *Gaspar L, Scott C, Rottman M et al, 1997*)<sup>22</sup>.

CLASSIFICAÇÃO	SOBREVIVÊNCIA MEDIANA (MESES)
<b>RPA Classe I</b>	
IK≥70; idade >70; doença primária controlada; sem doença extracraniana	7,1
Metástase nica	13,5
Metástases Múltiplas	6,0
<b>RPA Classe II</b>	
IK>70, mais um dos seguintes fatores: idade ≥65; doença primária não controlada presença de metastização extracraniana	4,2
Metástase nica	8,1
Metástases Múltiplas	4,1
<b>RPA Classe III</b>	
IK<70	2,3

Legenda – IK: ndice de Karnofsky; RPA: *Recursive Partitioning Analysis*; Doença primária controlada: doente com metástases extra-cranianas estáveis, ou metastização exclusiva intra-cerebral com tumor primário não controlado.

Cinco novos sistemas de classificação foram publicados após o estudo de *Gaspar et al*<sup>22,23</sup>. Em 1999, investigadores de Roterdão propuseram um *score* semelhante ao RPA (*Lagerwaard et al, 1999*)<sup>35</sup>. Neste foram incluídos novos parâmetros: a resposta  corticoterapia antes da radioterapia holocraniana e extensão de doença sistmica. Dois anos depois, foi introduzido uma nova classificação para realização de radiocirurgia, intitulada *Score Index for Radiosurgery for Brain Metastases* (SIR), que introduziu como novos fatores o volume e o número de metástases cerebrais (*Weltman et al, 2000*)<sup>79</sup>.

Investigadores belgas analisaram doentes referenciados para radiocirurgia (110 doentes com metástases cerebrais tratados com *Gamma-knife*) com boas condições clínicas. Não foram adicionados novos fatores de prognóstico, tendo sido decidido usar um sistema de classificação simples (*Basic Score for Brain Metastases* (BSBM)), que inclui o  ndice de Karnofsky (IK), doença extracraniana e controlo do tumor primário (*Lorenzoni et al*, 2004)<sup>39</sup>.

*Rades et al* também desenvolveu um novo  ndice de prognóstico de quatro parâmetros, três já utilizados em outros índices (idade, IK, e metástases extracranianas) e um novo parâmetro foi incluído: o intervalo entre o diagnóstico e início de radioterapia holocraniana. Este  ndex separou os doentes em 4 subgrupos com prognósticos significativamente diferentes. O  ndice de BSBM foi recentemente validado pelo mesmo grupo (*Rades et al*, 2008)<sup>52</sup>.

Finalmente, *Sperduto et al* publicaram uma análise de cinco ensaios clínicos do RTOG, incluindo RTOG 95-08. O objetivo foi definir o  ndice de prognóstico mais útil em comparação com os índices de RPA, SIR e BSBM. Nesta análise foi utilizado o *Graded Prognostic Assessment* (GPA), que inclui quatro parâmetros: idade (>60, 50 a 59, <50), IK (<70, 70 a 80, 90 a 100), número de metástases (>3, 2 a 3, 1) e metástases extracranianas (presentes, não aplicável, ou ausente) (tabela 3). Para os autores, o GPA foi o  ndice mais objetivo, quantitativo e fácil de aplicar. No entanto, nenhum dos grupos que desenvolveu os índices incluiu todos os potenciais fatores de prognóstico na sua análise (*Sperduto et al*, 2008 e 2010; *Nieder et al*, 2008)<sup>46, 64, 65</sup>.

**Tabela 3:** Classificação baseada no *Graded Prognostic Assessment* (GPA) para metástases cerebrais e correspondente sobrevivência estimada (baseado nos dados de *Sperduto P, Berkey B, Gaspar L, et al*; 2008)<sup>64</sup>.

	PONTUAÇÃO		
	0	0,5	1,0
1 – Idade	>60	50-59	<50
2 – IK	<70	70-80	90-100
3 – Número de metástases cerebrais	>3	2-3	1
4 – Metástases extra-cranianas	Presentes	-	Ausentes

PONTUAÇÃO GPA (SOMATÓRIO DE 1, 2, 3, E 4)	SOBREVIVÊNCIA MEDIANA (MESES)
0 – 1	2,6
1,5 – 2,5	3,8
3	6,9
3,5 – 4	11,0

## 2.2 TRATAMENTO

Devido à maioria dos doentes com metástases cerebrais estarem na eminência de desenvolverem doença disseminada, o tratamento tem como âmbito principal a paliao de sintomas a curto prazo. Com o diagnóstico precoce e um tratamento atempado e vigoroso, muitos dos sintomas associados às metástases cerebrais poderão ser revertidos, com o intuito de remeter o doente  sua vida ativa. Tradicionalmente, a radioterapia holocraniana é o tratamento *standard* para metástases cerebrais. No entanto, outras opções poderão ser equacionadas, nomeadamente a remoção cirúrgica das leses metastáticas, RT holocraniana com radiocirurgia, ou radiocirurgia isolada.

### 2.2.1 CIRURGIA

O papel da intervenção cirúrgica em doentes com metástases cerebrais é geralmente limitado a uma das seguintes situações:

- Estabelecer diagnóstico histológico, quando existe incerteza da natureza da lesão;
- Remoção de metástase única em doente assintomático;
- Proporcionar alívio sintomático por efeito de massa (particularmente em tumores da fossa posterior com mais de 3cm de dimensões).

Quando a metástase  ressecável com um risco mínimo, a remoção cirúrgica poderá proporcionar controlo local e alívio imediato de sinais e sintomas neurológicos causados pelo efeito de massa (*Patchell et al*, 1990)<sup>50</sup>. A cirurgia em metástases múltiplas mantm-se controversa (*Bindal et al*, 1993; *Chernov et al*, 2007)<sup>9,13</sup>. Os resultados de múltiplos estudos retrospectivos concluíram que as taxas de controlo intracraniano e sintomático, assim como

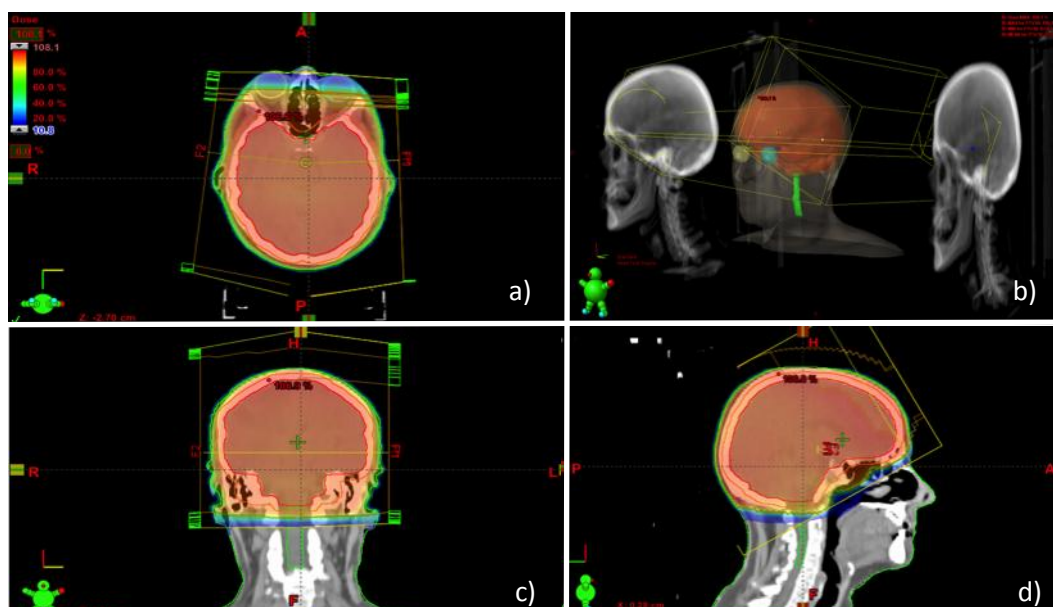


de sobrevivência mediana, são semelhantes após remoção de uma ou mais metástases em doentes com metástases múltiplas. Neste contexto, a cirurgia em situações de mais de uma metástase intracraniana deverá ser utilizada com precaução (*Martin and Kondziolka, 2005*)<sup>41</sup>.

### 2.2.2 RADIOTERAPIA HOLOCRAIANA

A radioterapia holocraniana é o tratamento principal na doença metastática do sistema nervoso central, em metástase única ou múltiplas. Os campos de radiação deverão ser dirigidos de forma a proporcionar a melhor cobertura de todo o conteúdo intracraniano, nomeadamente a fossa craniana anterior, média e base do crânio (Figura 1).

**Figura 1:** Planeamento do tratamento de radioterapia holocraniana. O campo é bloqueado por um colimador multi-folhas (MLC) que conforma do feixe de tratamento. O bloqueio efectuado assegura a cobertura da extensão inferior da fossa craniana anterior, média, e fossa posterior. Em a) c) e d) estão apresentados a distribuição de isodoses do planeamento, de acordo com a dose prescrita. Em b) está representado a reconstruio tridimensional do tratamento.



O RTOG efetuou uma análise retrospectiva de dois estudos randomizados, na qual comprovou o benefício da radioterapia holocraniana na sobrevivência global dos doentes, comparativamente à terapêutica de suporte, havendo uma melhoria da função neurológica em cerca de 50% dos doentes com tratamento de radioterapia (*Borgelt et al, 1980*)<sup>10</sup>. A melhoria funcional está dependente do grau de défices neurológicos durante o diagnóstico (*Andrews et al, 2004*)<sup>2</sup>.

Poderão ser recomendados múltiplos esquemas de tratamento na radioterapia holocraniana. A dose mais frequentemente prescrita é 30Gy em 10 fracções (3Gy por fracção) durante 14 dias. Também poderá ser equacionada a administração de 20Gy em 5 fracções (4Gy por fracção) durante 5 dias. Os resultados de múltiplos estudos retrospectivos indicaram que o escalonamento de dose acima dos 30Gy não está associado a uma melhoria de resultados. O hiperfracionamento acelerado, atingindo uma dose de 54,4Gy (administração bi-diária de 1,6 a 1,8Gy por fracção) não está recomendado. Os resultados do estudo de fase III (RTOG 9104) revelaram que a sobrevivência mediana é de 4,5 meses em doentes tratados com hiperfracionamento acelerado ou fracionamento convencional, as taxas de sobrevivência a 1 ano foram de 19% e 16%, respetivamente, sem diferenças significativas entre as duas modalidades de tratamento. (*Murray et al, 1997*)<sup>44</sup>.

Os resultados da revisão da *Cochrane* demonstraram, que nenhum dos estudos clínicos randomizados que compararam doses terapêuticas alternativas comparadas com a dose/fracionamento convencional, proporcionaram benefícios em termos de sobrevivência, função neurológica ou controlo sintomático (*Tsao et al, 2005*)<sup>73</sup>.

Após remoção cirúrgica de lesão metastática intracerebral, é recomendada a radioterapia holocraniana. Existe evidência elevada sugerindo que a irradiação pós-operatória diminui a recidiva local, tanto na loca cirúrgica como no restante parênquima cerebral (*Patchell et al, 1990*)<sup>50</sup>.

Os efeitos secundários agudos mais frequentes da radioterapia holocraniana são alopecia, eritema do couro cabeludo ou pigmentação, sonolência, fraqueza das pernas e fadiga. Os efeitos tardios induzidos por estes tratamentos são a demência (descrita em 2,0% a 5,0%), alterações da memória, necrose induzida pela radiação, leuco-encefalopatia e atrofia cerebral. Os sintomas observados podem incluir lentidão, distratibilidade, alterações de personalidade, défices de memória e fraqueza motora (*Chow et al, 2005*)<sup>14</sup>.

### 2.2.3 RADIOCIRURGIA ESTEREOTÁXICA

A radiocirurgia estereotáxica é definida pela elevada precisão de feixes de radiação, que possibilitam a administração de radiação constricta em alvos bem demarcados. Esta modalidade de tratamento pode ser recomendada em combinação com a radioterapia holocraniana em doentes com presença de 1 a 3 leses intracranianas e poderá ser uma ótima alternativa à cirurgia em doentes com número limitado de metástases cerebrais.

A *American Society for Therapeutic Radiology and Oncology* (ASTRO) realizou uma revisão sistemática sobre o papel da radiocirurgia para metástases cerebrais, na qual foram comparados os tratamentos de radioterapia holocraniana isolada com radioterapia holocraniana associada a radiocirurgia. Para doentes com diagnóstico de até 3 leses intracranianas, a utilização de sobreimpressão com radiocirurgia em doentes submetidos a radioterapia holocraniana demonstrou uma melhoria significativa do controlo local intracraniano comparado com radioterapia holocraniana isolada. No entanto, não houve benefícios na sobrevivência de doentes com metástases múltiplas (*Langer et al*, 2005)<sup>36</sup>.

A dose administrada  variável de acordo com o tamanho da lesão. Com intuito de minimizar os riscos de necrose induzida pela radiação, foram criadas *guidelines* (de acordo com o estudo RTOG 9801), que estabelecem as doses de segurança a prescrever de acordo com as dimensões das metástases. Este protocolo recomenda uma dose de 24Gy em fração única a tumores com dimensões inferiores a 20mm, 18Gy em fracção única a tumores com dimensões entre 21 a 30mm, e 15Gy para tumores entre os 31 e 40mm.

A radionecrose é a toxicidade potencial mais importante da radiocirurgia.

### 2.2.4 QUIMIOTERAPIA

A quimioterapia  um recurso muito limitado no tratamento de metástases cerebrais. Não são devido à baixa sobrevivência e *performance status* associados aos doentes com metástases cerebrais, mas também ao suposto efeito da barreira hemato-encefálica na passagem de agentes hidrofílicos para o parênquima cerebral. No entanto, nos últimos anos, tem havido vários ensaios de fase II que ilustraram a atividade de determinados agentes no tratamento de metástases cerebrais, nomeadamente a temozolamida. Contudo,

estes ensaios iniciais não demonstraram diferenças na resposta neurológica, controlo de sintomas ou na sobrevivência dos doentes (*Chang et al, 2007*)<sup>12</sup>.

### **2.2.5 TRATAMENTO DE METÁSTASE CEREBRAL ÚNICA**

A combinação de remoção cirúrgica ou radiocirurgia com radioterapia holocraniana deverá ser recomendada a doentes com diagnóstico de metástase única intracraniana e sem doença em progressão. Vários estudos abordaram o papel da radioterapia e cirurgia em metástases únicas, tendo a maioria demonstrado que a terapêutica combinada proporciona uma melhoria das funções neurológicas e/ou sobrevivência global comparativamente à cirurgia ou radioterapia isolada.

A radiocirurgia poderá ser utilizada em combinação com a radioterapia holocraniana no tratamento de metástase única. Para lesões inferiores a 3,5cm de maiores dimensões, os resultados de estudos retrospectivos confirmaram que a radiocirurgia é comparável à cirurgia, quando associada a radioterapia holocraniana em termos de controlo local. Uma revisão sistémica e uma meta-análise demonstraram que em doentes com metástase única existiu uma vantagem na sobrevivência global com tratamento combinado de radioterapia holocraniana e radiocirurgia comparativamente a radioterapia holocraniana. O controlo intracraniano aos 2 anos apresentou uma melhoria significativa com a associação de radiocirurgia, independentemente do número de lesões. (*Stafinski et al, 2006*)<sup>66</sup>.

A remoção cirúrgica seguida de terapêutica local com radiocirurgia sobre a local cirurgia, foi demonstrada na Universidade de Standford. Os resultados demonstraram um controlo local de 79% aos 12 meses, comparáveis aos de radioterapia pós-operatória (80,0%-90,0%) (*Soltys et al, 2008*)<sup>63</sup>.

### **2.2.6 TRATAMENTO DE OLIGOMETÁSTASES CEREBRAIS (2 A 3 LESÕES)**

Historicamente, o tratamento indicado nas metástases cerebrais múltiplas é a radioterapia holocraniana. Atualmente, poderão ser consideradas outras opções terapêuticas para estes doentes, nomeadamente radioterapia holocraniana com radiocirurgia, ou radiocirurgia isolada.

### **2.2.7 TRATAMENTO DE METÁSTASES MÚLTIPLAS CEREBRAIS (MAIS DE 4 LESÕES)**

A radioterapia holocraniana é o tratamento de escolha para doentes com diagnóstico de metástases cerebrais múltiplas. Os resultados da literatura disponível não suportam o benefício dos tratamentos de radiocirurgia ou cirurgia em doentes com 4 ou mais lesões metastáticas, no entanto qualquer decisão terapêutica nestes doentes deverá ser equacionada individualmente, em função dos respetivos fatores clínicos e de prognóstico.

### **2.2.8 CORTICOTERAPIA**

As metástases cerebrais estão frequentemente associadas a edema peri-tumoral e a aumento da pressão intracraniana. Neste contexto, a administração de corticoides é recomendada para fornecer alívio sintomático temporário dos sintomas secundários à metastização cerebral (*Horton et al*, 1971) <sup>30</sup>. A dexametasona é o corticosteróide de escolha pelos seus efeitos mínimos de mineralocorticóide e semi-vida longa. No entanto, outros corticoides poderão ser equacionados se administrados em doses equivalentes.

*Veht et al* demonstraram que a administração de corticosteróides em doentes com metástases cerebrais sintomáticas proporciona o alívio de sintomas neurológicos e efeitos secundários da radioterapia (*Veht et al*, 1994) <sup>75</sup>. A dose inicial de dexametasona deverá ser de 4 a 8mg/dia (administrada em duas tomas diárias). Nos casos em que o doente apresenta sintomas severos de aumento de pressão intracraniana, poderá ser equacionada uma dose inicial de 16 mg/dia. Devido aos seus efeitos secundários (hiperglicemia, edema periférico, síndrome de Cushing, fraqueza muscular e candidíase) a sua dosagem deverá ser criteriosa e gradualmente reduzida durante 4 a 7 semanas para evitar o “efeito rebound” (*Ryken et al*, 2010) <sup>58</sup>.

A terapêutica profilática com anti-convulsivantes não é recomendada na maioria dos doentes com metástases cerebrais, exceto em doentes com episódios de epilepsia. No relatório da *Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*, foi relatada a ausência de eficácia e potenciais efeitos secundários resultantes da terapêutica profilática com anti-convulsivantes em doentes assintomáticos (*Glantz et al*, 2000) <sup>25</sup>.

### 2.3 QUALIDADE DE VIDA (QdV)

A Qualidade de Vida (QdV) foi raramente mencionada até ao século XX, surgindo na literatura médica em 1960. De acordo com a definição da Organização Mundial de Saúde (OMS), a QdV é “... a percepção que o indivíduo tem do seu lugar na vida, no contexto da cultura e dos sistemas de valores nos quais vive, em relação com os seus objetivos, os seus desejos, as suas normas e as suas inquietudes. É um conceito muito amplo que pode ser influenciado de maneira complexa pela saúde física do indivíduo, pelo estado psicológico e pelo seu nível de independência, as suas relações sociais e as suas relações com os elementos essenciais do seu meio” (Pimentel, 2006) <sup>51</sup>.

Quando se aborda o conceito de QdV em relação a um indivíduo com neoplasia, devemos ter em consideração que qualquer aspecto da vida está intimamente relacionado com a saúde. Determinadas características específicas podem ter uma influência positiva muito importante na QdV. A motivação, personalidade forte e suporte social são instrumentos essenciais para ajudar o doente a adaptar-se à doença, resultando numa melhoria psicológica e do seu bem-estar. Pode considerar-se que o conceito de QdV é relativo, referindo-se ao nível de satisfação em função das suas possibilidades atuais, comparadas com aquelas que pensa possíveis ou ideais. Apesar de cada doente ter a sua escala de valores, é possível encontrar elementos gerais e construir um conceito operacional, podendo descrever QdV de forma funcional, segundo a percepção dos doentes e sobre as suas capacidades em quatro grandes dimensões: bem estar físico e atividades quotidianas, bem estar psicológico, relações sociais e sintomas (Pimentel, 2006) <sup>51</sup>.

O sucesso da terapêutica oncológica é habitualmente descrito em termos de sobrevivência, complicações e taxas de recidiva; no entanto, usando apenas estes parâmetros não se tem em conta toda a complexidade de doença oncológica. A percepção que o doente tem de todos os eventos ligados à sua doença é mais globalizante: eles assumem um papel central em relação à sua vivência. O choque do diagnóstico; a dor e o stress dos tratamentos; as restrições ao seu desempenho físico e intelectual; as limitações nas atividades diárias; a estigmatização social; lidar com situações que vão diminuir a sua esperança de vida – todos esses parâmetros têm de ser tidos em consideração no processo do doente. Desta forma, é necessária a avaliação da QdV, sendo esta um objetivo fundamental a atingir sempre que se estabelece uma estratégia terapêutica para um

doente com neoplasia. A importância de incluir QdV como um componente de tratamento foi inicialmente enfatizada por *Tannock*, que escreveu “Quando a cura  elusiva,  altura de tratar o paciente e não o tumor” (*Tannock et al*, 1987) <sup>71</sup>. De acordo com o recomendado pela *American Society of Clinical Oncology*, atualmente inúmeros estudos dirigidos para a avaliação do tempo de sobrevivência e controlo local de tratamento têm como objetivo secundário a avaliação da QdV.

### 2.3.1 QUALIDADE DE VIDA (QDV) E METÁSTASES CEREBRAIS

A QdV poderá ser encarada como o balanço entre o minimizar dos riscos do tratamento e o maximizar dos seus respetivos benefícios, incluindo os seus efeitos físicos e psicológicos (*Yanick et al*, 1989) <sup>83</sup>. Devido à sobrevivência limitada dos doentes com metástases cerebrais, é essencial equacionar os tratamentos com menor morbilidade e maior capacidade de maximizar a QdV nestes doentes. Nas últimas décadas tem havido um crescente interesse no impacto das metástases cerebrais na QdV dos doentes. Este aspecto é importante, pois os doentes para lm do diagnóstico de metastização cerebral, veem-se confrontados com uma diminuição no funcionamento cognitivo e emocional. Nesse contexto, a QdV pode ser utilizada para estudar e compreender a dimensão física (atividades diárias e controlo de sintomas), a dimensão psicológica (função cognitiva e estado emocional) e a dimensão social (relações interpessoais).

O diagnóstico de metástases cerebrais confronta o doente e a família com um processo de doença que predispõe a restrições na QdV, mas sem necessariamente a reduzir. Os potenciais efeitos das metástases cerebrais na QdV estão correlacionados com diversos mecanismos, como a localização do tumor primário e respetiva histologia, número e localização das metástases e extensão do edema circundante. O volume das metástases causa aumento da pressão intracraniana desencadeando diversos sintomas que afetam a QdV. Não obstante, as diversas modalidades de tratamento tmbm causam impacto na QdV.

### 2.3.2 QUALIDADE DE VIDA (QDV) E CUIDADOS PALIATIVOS

Os doentes com metástases cerebrais englobam-se no grupo de doença cr nica e avançada, com necessidades específicas para as quais a metodologia dos cuidados curativos se torna desadequada e em que a paliac o de sintomas e o aumento de sobrevivência têm um papel primordial.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), os cuidados paliativos definem-se como uma resposta às necessidades dos doentes que apresentam doença avançada, prolongada, incurável e progressiva, com múltiplos sintomas em evolução. São cuidados ativos, coordenados e globais, prestados por unidades e equipas específicas, em internamento ou no domicílio, a doentes em situações de sofrimento decorrente da doença severa e/ou incurável em fase avançada e rapidamente progressiva, com o principal objetivo de promover o seu bem-estar e qualidade de vida (*Plano Nacional de Saúde*, 2006). Trata-se de uma resposta ativa aos problemas, às necessidades e ao sofrimento gerado pela progressão de doenças cr nicas e incuráveis, que não devem ser remetidos para uma ideia de “final de vida”. Muitos dos aspectos do tratamento paliativo são aplicáveis no início da doença e não apenas no tratamento final da vida, podendo ser combinado com o tratamento ou podendo ser ele mesmo o foco central da atenção quando o tratamento já não é eficaz ou quando os efeitos colaterais são maiores que os benefícios. A qualidade de vida é um conceito multidimensional, que traduz o bem-estar subjetivo do doente, influenciada por todas as dimensões da personalidade (física, psicológica, social e espiritual) (Albert *et al*, 2002) <sup>1</sup>.

No processo de adaptação   doença, assim como no controlo e tratamento sintomático, os cuidados paliativos tornam-se fundamentais. O impacto da doença nos doentes com metástases cerebrais poderá estar relacionado com diversos fatores, nomeadamente com a própria natureza da doença primária, assim como a extensão da doença secundária. Uma vez que a esperança de vida nestes doentes é reduzida, torna-se impreterível que os profissionais de saúde proporcionem cuidados que aumentem a QdV, ou que pelo menos a mantenham, tendo em conta os aspectos biológicos, sociais, culturais e espirituais de cada pessoa.



### 2.3.3 O INTERESSE EM MEDIR A QUALIDADE DE VIDA (QDV)

A QdV inclui a forma como as pessoas percebem a saúde e decorre de fatores relacionados com incapacidade e disfunção. Desta forma, a sua avaliação é importante, pois a disfunção e a incapacidade dos doentes não se refletem em medidas estandardizadas de morbilidade e mortalidade (*Bennett et al*, 2002)<sup>7</sup>. A medida objetiva e precisa da QdV  imperiosa, devendo ser um critério de primeira magnitude na avaliação dos resultados da terapêutica oncológica, quer num plano individual, quer na análise de resultados de ensaios clínicos. Neste contexto, a QdV deve ser avaliada para se ter um conhecimento global dos efeitos da doença e das terapêuticas instituídas (*Pimentel*, 2006)<sup>51</sup>.

Durante as terapêuticas efetuadas, a avaliação da QdV permite obter informação sobre qual a percepção que o doente tem dos efeitos somáticos e psicossociais induzidos pela terapêutica. Os eventos a que um doente está sujeito por causa da doença (sinais, sintomas, efeitos laterais, experiências traumatizantes, benefícios da terapêutica) formam uma malha complexa que vai ser integrada pelo doente e a importância que este atribui a cada um dos eventos vai influenciar os domínios físico e psicológico da QdV. Indiretamente, essas influências vo repercutir-se no domínio social e econmico (*Cramer et al*, 1998)<sup>16</sup>. A percepção do estado de saúde é um importante fator preditivo, independentemente da situação clínica real. Torna-se importante a distinção entre a percepção do estado geral de saúde e o estado de saúde atual do doente, assim como a respetiva adaptação  doença, e das expectativas em relação aos benefícios que se vão obter com a terapêutica. De facto, a constatação que a QdV pode fornecer indicações de prognóstico, independente de outros fatores, tal como a *performance status*, permite que a sua avaliação possa ser usada para estratificar a população em ensaios clínicos e na prática clínica quotidiana.

Um conhecimento aprofundado da QdV pode fornecer dados para uma tomada de decisão mais racional, quer para o indivíduo, quer para uma determinada população e possibilitar uma melhoria dos cuidados prestados. Neste contexto, os dados da QdV podem ajudar o médico a melhorar os cuidados ao doente a nível individual, a antecipar problemas e a criar diálogo (*Passik et al*, 2000)<sup>49</sup>.

Existem vários instrumentos de QdV desenvolvidos. A sua análise é usada para registar as mudanças dos sintomas e do funcionamento na prática clínica. Um dos questionários mais utilizados a nível europeu é o QLQ-C30 da *European Organization for Research and Treatment of Cancer* (EORTC). Para avaliar a QdV em doentes com tumores cerebrais, existe

um instrumento específico denominado *Brain Cancer Module* (BN-20), focando os problemas específicos dos doentes com tumores cerebrais primários ou secundários.

### 3. OBJETIVOS

#### OBJETIVO PRIMÁRIO:

- Avaliação da Qualidade de Vida (QdV) em doentes com diagnóstico de metastização cerebral antes e depois do tratamento de radioterapia holocraniana, através da aplicação dos questionários da EORTC QLQ-C30 e BN-20;

#### OBJETIVOS COMPLEMENTARES:

- Caracterização clínica e sócio-demográfica dos doentes;
- Avaliar o impacto dos tratamentos de metástases cerebrais sobre a função neuro-cognitiva, avaliando alterações do bem-estar físico e psicológico antes e após os tratamentos;
- Identificar a sintomatologia mais frequente dos doentes com metastização cerebral;
- Averiguar a aplicabilidade dos diferentes grupos de prognóstico nos doentes com metástases cerebrais relativamente à mediana de sobrevivência dos doentes.

## 4. DESENHO DO ESTUDO

Este estudo consiste numa avaliação quantitativa, prospetiva e descritiva que tem como população alvo todos os doentes com diagnóstico de metastização cerebral submetidos a tratamento de radioterapia, referenciados para o Serviço de Radioterapia do Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa, E.P.E. (IPOLFG), no ano de 2010.

**Figura 2:** *Esquema do estudo* – **T0**, avaliação antes do tratamento (baseline); **T1**, avaliação 1 ms após conclusão do tratamento de radioterapia holocraniana; **T2**, avaliação 3 meses após conclusão do tratamento de radioterapia holocraniana.



**Legenda:** MMSE: *Minimental State Examination*; QLQ-C30 + BN-20: Questionário da *European Organization For Research And Treatment Of Cancer*; RMN-CE: ressonância magnética nuclear cranio-encefálica.

Foram aplicados questionários de qualidade de vida no início do tratamento (T0) e 4 semanas após conclusão deste (T1). Os doentes com prognóstico favorável foram reavaliados aproximadamente 3 meses após o final do tratamento (T2), com realização de RMN para controlo de evolução tumoral e avaliação de resposta de acordo com os critérios de *Responsive Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST). Em T0 e T2, foi realizado o “*Minimental Status Examination*” (MMSE) para avaliação da função neuro-cognitiva, maior validação dos questionários e controlo de resposta aos tratamentos efetuados.

## 5. MÉTODO

Foram incluídos na amostra todos os doentes com diagnóstico de metástases cerebrais referenciados ao Serviço de Radioterapia do IPOLFG, durante o ano de 2010. Todos os doentes que aceitaram participar neste estudo assinaram o consentimento informado para utilização dos dados recolhidos. Foi obtida a aprovação da Comissão de Ética do Instituto.

Todos os doentes foram submetidos a tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética nuclear crânio-encefálica (RMN-CE). Doentes com barreiras linguísticas ou défices cognitivos graves foram excluídos, sendo que nenhum familiar ou cuidador tinha indicação de responder aos questionários pelo doente. Foram incluídos no estudo os doentes submetidos a cirurgia prévia à radioterapia. A dose *standard* prescrita de radioterapia holocraniana foi de 30Gy em 10 fracções. Após terminada a radioterapia holocraniana, todos os doentes foram avaliados para realização de Radiocirurgia, que, nos casos selecionados, foi realizada em instituição externa de referência.

Foi pedido a cada doente proposto para o estudo o preenchimento do questionário QLQ-C30/BN-20 independentemente dos diferentes tempos de avaliação (antes do tratamento de Radioterapia, após 1 mês, e 3 meses do final do tratamento de Radioterapia). A função neuro-cognitiva foi avaliada pelo MMSE. Os resultados dos questionários foram recolhidos e os dados processados estatisticamente. A sobrevivência global foi calculada usando os estimadores de *Kaplan-Meier*. Para a deteção de diferenças significativas nos diferentes grupos foi utilizado o teste *Mantel-Cox log rank*. Na comparação estatística dos valores foi utilizado o teste de *Wilcoxon* sendo apresentado respetivo valor da estatística *p* (*p value*). Para todos os testes foi considerado o nível de significância de 5%.

### 5.1 INSTRUMENTOS DE MEDIDA UTILIZADOS NO ESTUDO

- EUROPEAN ORGANIZATION FOR RESEARCH AND TREATMENT OF CANCER (EORTC QLQ-C30 E BN-20): trata-se de um questionário específico para doentes oncológicos, de estrutura multidimensional e apropriado para ser autoadministrado pelos doentes. É um sistema integrado para avaliar a qualidade de vida através de 30 itens que demonstrou

ser sensível às diferenças entre os doentes, ao tipo de terapêutica efectuada e às variações ao longo do tempo. O QLQ-C30 tem 5 escalas funcionais (física, desempenho, emocional, cognitiva e social) e 3 escalas de sintomas (fadiga, náusea e vômito e dor), uma escala global do estado de saúde e 6 itens simples que avaliam sintomas comuns aos doentes oncológicos (dispneia, insónia, obstipação, diarreia, perda de apetite e dificuldades financeiras). O questionário BN-20 é um módulo específico para lesões no sistema nervoso central que pode ser associado ao QLQ-C30, com mais 20 perguntas adicionais. Engloba domínios como distúrbios visuais, disfunção motora e dificuldade de comunicação, assim como sintomatologia específica (cefaleias, tonturas, náuseas, alopecia, prurido, fraqueza muscular e incontinência de esfíncteres). Ambos os questionários estão validados para língua portuguesa. Uma amostra destes questionários encontra-se nos anexos.

- ÍNDICE DE KARNOSFKY (IK): instrumento desenvolvido inicialmente para avaliar o estado geral de doentes submetidos a quimioterapia. É uma escala de pontuação que tem como valor máximo 100 (indivíduo capaz de realizar todas as suas atividades, sem queixas nem evidência de doença) e como valor mínimo 0 (morte), com 8 categorias intermédias.
- MINI-MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE): também denominado de Teste de *Folstein*, trata-se de um questionário com 30 perguntas que avalia a gravidade de défices cognitivos. É habitualmente utilizado para deteção de quadros de demência e avaliar a evolução do status cognitivo de um paciente ao longo do tempo, através de funções que incluem aritmética, memória e orientação.

## 5.2 GRUPOS DE PROGNÓSTICO

Os doentes foram agrupados para avaliação de sobrevivência de acordo com os grupos de prognóstico *Recursive Partitioning Analysis* (RPA) e *Graded Prognostic Assessment* (GPA) referenciados no capítulo 2.5.1 – “Fatores de Prognóstico”. Foi utilizada a *tabela 2* para o agrupamento de acordo com RPA, considerando a “doença primária controlada – não progressiva” o doente com metástases extra-cranianas estáveis, ou metastização exclusiva intra-cerebral com tumor primário não controlado. A *tabela 3* foi aplicada para agrupamento através do GPA.

## 6. MATERIAL

Foram selecionados os doentes com diagnóstico de metástases cerebrais referenciados ao Serviço de Radioterapia do IPOLFG para tratamento de radioterapia holocraniana, durante o ano de 2010. Todos os doentes foram submetidos à realização de tomografia computadorizada ou ressonância magnética crânio-encefálica. Doentes com barreiras linguísticas ou défices cognitivos graves foram excluídos, sendo que nenhum familiar ou cuidador tinha indicação de responder aos questionários pelo doente. Foram incluídos no estudo os doentes submetidos a cirurgia prévia à Radioterapia. A dose standard prescrita de radioterapia holocraniana foi de 30Gy em 10 fracções. Após o término do tratamento, todos os doentes foram avaliados para realização de Radiocirurgia, que, nos casos selecionados, foi realizada em instituição de referência exterior.

No processo de recolha de dados para a constituição da amostra definida para o estudo foram aplicados os questionários EORTC QLQ-C30 e BN-20, *ndice de Karnofsky (IK)*, classificação *Recursive Partitioning Analysis (RPA)* e *Graded Partitioning Analysis (GPA)* descritos no capítulo 2.1 para estabelecimento de grupos de prognóstico, e *Mini-Mental Status Examination (MMSE)* para avaliar a evolução do status neuro-cognitivo dos doentes.

### 6.1 POPULAÇÃO ALVO

Foram incluídos doentes com:

- Idade superior ou igual a 18 anos,
- Diagnóstico clínico de metástases cerebrais,
- Tratamento de radioterapia holocraniana,
- IK >50,
- Capacidade de compreensão do questionário,
- Aceitação do consentimento informado.

## **6.2 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA**

A amostra foi constituída por 46 doentes com metástases cerebrais.

## **6.3 INSTITUIÇÃO ONDE SE REALIZOU O ESTUDO**

Serviço de Radioterapia do IPOLFG.



## 7. RESULTADOS

### 7.1 CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA

De Janeiro de 2010 a Janeiro de 2011, 46 doentes com diagnóstico de metástases cerebrais com proposta de Radioterapia holocraniana foram referenciados para o estudo. Foram incluídos um total de 39 doentes. Sete doentes foram excluídos por dificuldades linguísticas ou défices cognitivos severos impedindo a capacidade de participar do estudo e *performance status* muito baixo (IK<50). Nenhum doente rejeitou participar no estudo.

#### 7.1.1 CARACTERIZAÇÃO SÓCIO-DEMOGRÁFICA

Sessenta e dois por cento dos doentes eram do sexo feminino e 38% do sexo masculino. A mdia de idade foi de 59,9 anos, tendo variado entre um mínimo de 37 anos e um máximo de 81 anos, sendo que quase metade da população (48,7%) se encontrava acima dos 60 anos. As restantes variáveis sócio-demográficas, como estado civil, habilitações literárias, situação profissional atual e zona de residência estão descritas na tabela 4.

**Tabela 4:** Dados Sócio-demográficos

	n	%
<b>Idade</b>		
<40 anos	3	7,7
41 a 60 anos	16	41,0
61 a 70 anos	11	28,2
>71 anos	9	23,1
<b>Estado Civil</b>		
Casado/a	21	53,8
Solteiro/a	5	12,8
Divorciado/a	3	7,7
Viúvo/a	10	25,7
<b>Habilitações literárias</b>		
Ensino Básico	29	74,3
Ensino secundário	7	17,9
Ensino Superior	3	7,7
<b>Ocupação Profissional</b>		
Atividade remunerada	10	25,6
Atividade não remunerada	8	20,5
Desempregado/a	4	10,3
Reformado/a	17	43,6
<b>Zona de Residência</b>		
Urbana	33	84,6
Rural	6	15,4

### 7.1.2 CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA

#### *Caracterização de tumor primário*

Para a grande maioria dos doentes, o tumor primário encontrava-se localizado na mama (41,0%) ou no pulmão (35,9%) (tabela 5). A histologia mais frequente foi adenocarcinoma com 41% dos diagnósticos primários (pulmão, cólon, recto, ovário e rim como localização primária). No que concerne o carcinoma da mama, 23% das doentes apresentavam carcinoma ductal invasivo (CDI) e 18% carcinoma lobular invasivo (CLI). O melanoma foi a terceira localização mais frequente (7,7%). Em termos do *status* da doença, 1/3 era não progressivo e 2/3 progressivo.

**Tabela 5:** Localização e histologia de tumor primário.

	n	%
<b>Mama</b>		
Carcinoma Ductal invasivo	9	23,1
Carcinoma Lobar invasivo	7	17,9
<u>Sub-total</u>	16	41,0
<b>Pulmão</b>		
Adenocarcinoma	11	28,2
Carcinoma de pequenas células	1	2,6
Histologia desconhecida	2	5,1
<u>Sub-total</u>	14	35,9
<b>Pele</b>		
Melanoma	3	7,7
<b>Cólon</b>		
Adenocarcinoma	1	2,6
<b>Ovário</b>		
Adenocarcinoma	1	2,6
<b>Endométrio</b>		
Adenocarcinoma	1	2,6
<b>Colo do útero</b>		
Carcinoma de pequenas células	1	2,6
<b>Recto</b>		
Adenocarcinoma	1	2,6
<b>Rim</b>		
Adenocarcinoma	1	2,6
<b>TOTAL</b>	<b>39</b>	<b>100,0</b>

#### *Aparecimento de metástases cerebrais*

A mediana de intervalo de tempo desde o diagnóstico do tumor primário até ao diagnóstico de metástases cerebrais foi de 25 semanas (175 dias), tendo variado de 0 dias a 12 anos (4 178 dias). Especificamente nas doentes com diagnóstico de carcinoma da mama, a mediana do intervalo de tempo foi de 54 semanas (de 24 semanas a 12 anos),

comparativamente ao carcinoma do pulmão com 25 semanas de intervalo (de 0 semanas a 5 anos). Todos os doentes foram submetidos a tomografia computadorizada crânio encefálica (TC-CE) para identificação de leses intracranianas previamente à radioterapia holocraniana. Destes doentes, 28 (71,8%) realizaram ressonância magnética crânio-encefálica (RMN-CE) complementar. Dez doentes (25,6%) obtiveram diagnóstico histológico prévio.

### ***Caracterização das leses intracranianas***

Relativamente ao número de leses, 30,8% dos doentes tinha apenas uma lesão, 15,4% tinha duas leses, 12,8% três e 41% mais do que três leses (tabela 7). Cerca de 44% das leses apresentavam efeito de massa. A dimensão média da primeira lesão avaliada era 16,9 mm (desvio padrão: 10,2 mm), da segunda lesão de 9,1 mm (desvio padrão: 6,0 mm) e da terceira lesão de 6,8 mm (desvio padrão: 3,4 mm) (tabela 8).

**Tabela 6:** Localização das metástases

	n	%
Frontal bilateral	8	20,5
Cerebelo	7	17,9
Dispersas	5	12,8
Temporal	5	12,8
Parietal bilateral	5	12,8
Parietal direito	3	7,7
Frontal direita	2	5,1
Occipital	2	5,1
Parietal esquerdo	2	5,1
<b>TOTAL</b>	<b>39</b>	<b>100,0</b>

**Tabela 7:** Número de leses

	n	%
1	12	30,8
2	6	15,4
3	5	12,8
>3	16	41,0
<b>TOTAL</b>	<b>39</b>	<b>100,0</b>

**Tabela 8:** Dimensão das leses (em mm)

	1ª lesão	2ª lesão	3ª lesão
n	39	27	21
Média	16,9	9,1	6,8
Mediana	18,0	6,0	5,0
Desvio Padrão (DP)	10,2	6,0	3,4
Mínimo	3,0	1,0	1,0
Máximo	58,0	30,0	14,0

***Caracterizao da administrao de corticoides***

Cerca de 95% da amostra encontrava-se a fazer dexametasona, sendo que os restantes dois doentes estavam com metil-prednisolona. A dose diária de Dexametasona mais frequentemente prescrita em T0 foi de 4mg (56,8%), seguindo-se-lhe 16mg (21,6%), 8mg (16,2%) e 12mg (5,4%). Dezoito doentes (48,2%) já se encontravam em corticoterapia na consulta de avaliao (T0), com data de início entre 5 a 28 dias antes da radioterapia holocraniana (tabela 9). Dos 18 doentes que foram avaliados nas três fases do estudo, em 1 doente (6,0%) houve aumento da dose de corticoides registada na avaliao aos 3 meses após tratamento, e em 17 doentes (94,0%) houve diminuio da dose de corticoides; nenhum doente manteve a dose de corticoterapia entre as avaliaes (mediana da dose de dexametasona em T0=4mg/dia; em T2=0mg/dia; p=0,00031). Treze doentes não estavam sob efeito de corticoterapia aos 3 meses após tratamento.

**Tabela 9:** Administrao de Corticoterapia com Dexametasona

	T0		T2	
Dose de Dexametasona:	n	%	n	%
0mg	-	-	13	72,2
4mg	21	56,8	3	16,7
5 a 15mg	8	21,6	2	11,1
> 16mg	8	21,6	0	0,0
<b>TOTAL</b>	<b>37</b>	<b>100,0</b>	<b>18</b>	<b>100,0</b>

***Caracterização dos tratamentos: radioterapia, radiocirurgia e cirurgia***

Todos os doentes da nossa amostra foram propostos para radioterapia holocraniana. A mediana do tempo entre o diagnóstico de metástase e o início de tratamento foi de duas semanas, tendo variado entre menos de uma semana (3 dias) e 18 semanas. A maioria dos doentes foi submetida a uma dose de 30Gy/10Fr (97,4%) (tabela 10). A mediana do tempo de duração do tratamento de radioterapia foi de 13 dias, tendo variado entre um mínimo de 1 e um máximo de 28 dias. Trinta doentes (76,9%) completaram os tratamentos de radioterapia holocraniana. Oito doentes (20,5%) não completaram os tratamentos por motivos de agravamento do seu estado geral e progressão de doença, tendo um deles falecido no decorrer dos tratamentos. Um doente recusou prosseguir radioterapia, tendo completado apenas uma fração de 3Gy.

Da totalidade dos 39 doentes incluídos, 4 (10,0%) foram submetidos a radiocirurgia após radioterapia. Um doente apresentava diagnóstico de duas leses metastáticas intracranianas, sendo que os restantes doentes tinham diagnóstico de metástase única. Um doente foi tratado com uma dose de 21 Gy em fracção única e os restantes 3 doentes com uma dose de 18Gy em fracção única/lesão. A mediana de intervalo de tempo entre o final dos tratamentos de radioterapia holocraniana e a data da intervenção por radiocirurgia foi de 36 dias, tendo variado de 10 a 53 dias.

Sete doentes (17,9%) foram submetidos a remoção cirúrgica de lesão única antes de iniciar os tratamentos de radioterapia holocraniana. A mediana do tempo entre o diagnóstico e a cirurgia foi igual a 2 meses. Verificou-se que um caso foi diagnosticado após realização de cirurgia e todos os doentes apresentavam diagnóstico de metástase única. A mediana de intervalo de tempo entre a cirurgia e o início da radioterapia holocraniana foi de 25 dias, tendo variado de 19 a 87 dias. Não foi possível obter registo de margens cirúrgicas da peça operatória em nenhum dos casos.

**Tabela 10** : Resumo de dose de tratamentos com radiações ionizantes: radioterapia holocraniana e radiocirurgia

	n	%
Radioterapia holocraniana:		
20Gy/5Fr	1	2,6
30Gy/10Fr	38	97,4
<b>TOTAL</b>	<b>39</b>	<b>100,0</b>
Radiocirurgia (fracção única):		
21Gy	3	75,0
18Gy	1	25,0
<b>TOTAL</b>	<b>4</b>	<b>100,0</b>

### ***Avaliação de resposta aos tratamentos***

Dos 30 doentes que completaram o tratamento de radioterapia holocraniana, apenas 7 doentes realizaram ressonância magnética crânio-encefálica (RMN-CE) e 3 realizaram tomografia computadorizada crânio-encefálica (TC-CE) para avaliação de resposta aos tratamentos. Dos 10 doentes com avaliação de resposta, 3 (30,0%) apresentaram resposta parcial (RP) e os restantes 7 (70,0%) apresentaram doença estável (DE) de acordo com os critérios de *Responsive Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)*.

## **7.2. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO**

### **7.2.1 ÍNDICE DE KARNOFSKY (IK)**

Considerando a amostra global na avaliação inicial (T0), a mediana do ndice de Karnofsky foi de 80, que variou desde 50 a 100. Um mês após a radioterapia holocraniana (T1) a mediana do IK foi de 70, que variou de 40 a 100. Na avaliação após 3 meses (T3) a mediana dos doentes avaliados foi de 80, que variou de 30 a 100 (tabela 11).

**Tabela 11:** ndice de Karnofsky

	<b>T0</b>		<b>T1</b>		<b>T2</b>	
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>&lt;50</b>	-	-	1	4,3	1	5,6
<b>50</b>	2	5,1	3	13,2	2	11,1
<b>60</b>	11	28,2	1	4,3	-	-
<b>70</b>	6	15,3	8	34,8	4	22,2

<b>80</b>	9	23,1	8	34,8	9	50,0
<b>90</b>	3	7,7	1	4,3	-	-
<b>100</b>	8	20,6	2	4,3	2	11,1
<b>TOTAL</b>	<b>39</b>	<b>100,0</b>	<b>23</b>	<b>100</b>	<b>18</b>	<b>100,0</b>

A comparação da evolução do  ndice de Karnofsky de T0 para T1 não foi avaliável em 16 doentes (41,0%). Nos 23 doentes avaliáveis verificou-se que em 7 o IK manteve-se igual (30,0%), aumentou em um doente (4,0%) e diminuiu em 15 doentes (65,0%) (mediana de IK: T0=90,0%, T1=80,0%; p-value=0,0009). A comparação da evolução do IK de T0 para T2 não foi avaliável em 21 doentes (54,0%). Nos 18 doentes avaliáveis verificou-se que em 5 o IK manteve-se igual (28,0%), aumentou em 2 doentes (11,0%), e diminuiu em 11 doentes (61,0%) (mediana de IK: T0=90,0%, T2=80,0%; p=0,0045). Constatamos que 4 dos 5 doentes que mantiveram o IK inalterado foram submetidos a intervenção cirúrgica prévia, sendo que o outro doente foi submetido a radiocirurgia após radioterapia holocraniana.

### 7.2.1 QUALIDADE DE VIDA (QdV)

Trinta e nove doentes completaram o questionário da EORTC QLQ-C30 associado ao BN-20 antes do início da radioterapia holocraniana (T0). Destes, um total de 23 doentes responderam ao questionário na segunda fase de avaliação, ou seja, um mês após o fim da radioterapia (T1). Destes, 18 doentes completaram o questionário após 3 meses após o fim do tratamento de radioterapia holocraniana (T2) (tabela 2).

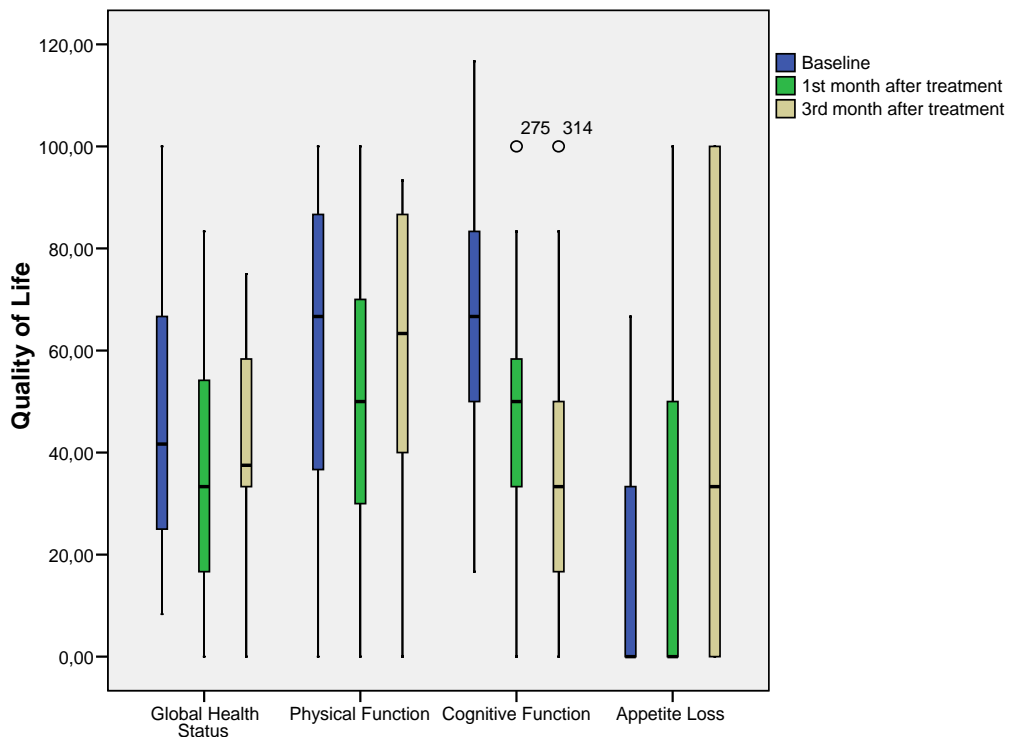
Para calcular a pontuação das escalas e itens, foi necessário aplicar a fórmula proposta pelo manual específico da EORTC (*EORTC Scoring Manual* versão 3.0). Tanto as subescalas como itens simples são transformados em valores, numa escala de 0 a 100. Desta forma, um resultado elevado para a escala funcional, representa um nível elevado de funcionamento e boa capacidade funcional; uma pontuação elevada para a escala global do estado de saúde e QdV, representa um nível elevado de QdV global. No entanto, pontuações elevadas para a escala de sintomas e itens isolados representam um nível elevado de sintomatologia, logo menor QdV.

Na avaliação da QdV, nenhum doente experienciou prurido na primeira avaliação (T0). Nas restantes dimensões, a média dos domínios de sintomas da escala QLQ-BN20 variou de

4,4 $\pm$ 17,6 (“Perda de cabelo”) a 40,2 $\pm$ 33,5 (“Fraqueza de pernas”). No questionário QLQ-C30, a mdia de pontuação nas escalas de sintomas em T0 variou de 6,0 $\pm$ 15,0 (“Diarreia”) a 37,6 $\pm$ 40,6 (“Dificuldades financeiras”). Os itens de escalas funcionais e QdV global variaram de 68,4 $\pm$ 25,6 (“Funcionamento cognitivo”) a 47,1 $\pm$ 27,1 (“Saúde global e QdV”).

Na avaliação das escalas funcionais, as diferenças estatisticamente significativas observadas entre a *baseline* (T0) e após 1 mês do final da radioterapia holocraniana (T1) foram para: deterioração das dimensões de “Saúde global e QdV” (p=0,009); “Funcionamento físico” (p=0,004); “Funcionamento cognitivo” (p=0,004); “Défice de comunicação” (p=0,012); “Sonolência” (p<0,001); “Perda de cabelo” (p=0,001) e “Fraqueza das pernas” (p=0,024). Na avaliação comparativa entre a segunda e terceira avaliação (T1 vs. T2) não foram observadas diferenças estatisticamente significativas. Entre a avaliação inicial (T0) e a terceira avaliação (T2) registaram-se variações significativas na deterioração das dimensões do “Saúde global e QdV” (p=0,034); “Funcionamento cognitivo” (p=0,004); “Perda de apetite” (p=0,031); “Sonolência” (p=0,001) e “Perda de cabelo” (p=0,005). Todas as evoluções foram testadas com recurso ao *Teste de Wilcoxon* (figura 3).

**Figura 3:** Alterações dos parâmetros “Saúde Global e QdV”, “Funcionamento físico”, “Função cognitivo” e “Perda de apetite” entre as diferentes avaliações (T0, T1, e T2)





**Tabela 12:** Avaliação de parâmetros de QdV

	T0			T1			T2			T0 vs. T1	T1 vs. T2	T0 vs. 2	
EORTC QLC30		n	Média	DP	n	Média	DP	n	Média	DP	p-value	p-value	p- value
	Saúde global e QdV	39	47,1	27,1	23	37,0	27,2	18	40,3	21,6	<b>0,009</b>	0,551	<b>0,034</b>
	Funcionamento físico	39	60,9	30,9	23	49,4	28,3	18	59,6	30,0	<b>0,004</b>	0,530	0,068
	Desempenho	39	54,7	34,6	23	45,7	27,2	18	49,1	30,0	0,182	0,749	0,528
	Funcionamento emocional	39	60,9	25,9	23	51,8	26,7	18	60,6	24,7	0,184	0,468	0,550
	Funcionamento cognitivo	39	68,4	25,6	23	44,9	25,8	18	38,0	26,7	<b>0,004</b>	0,205	<b>0,004</b>
	Funcionamento social	39	59,8	33,7	23	39,9	34,0	18	44,4	24,3	0,063	0,813	0,234
	Fadiga	39	35,9	28,0	23	41,1	25,6	18	41,4	26,6	0,476	0,574	0,336
	Naúseas e vômito	39	10,3	23,8	23	15,2	23,5	18	21,3	33,7	0,285	0,531	0,451
	Dor	39	21,4	25,6	23	17,4	22,2	18	25,9	30,9	0,339	0,114	0,437
	Dispneia	39	12,8	22,4	23	18,8	28,1	18	13,0	28,3	0,229	0,518	0,680
	Insónia	39	25,6	33,7	23	14,5	26,3	18	9,8	19,6	0,163	0,380	0,131
	Perda de apetite	39	12,8	22,4	23	26,1	34,8	18	39,2	44,5	0,256	0,160	<b>0,031</b>
	Obstipação	39	17,1	26,3	23	14,5	28,1	18	13,0	25,9	0,518	0,518	0,199
	Diarreia	39	6,0	15,0	23	4,3	11,5	18	1,9	7,9	1,000	1,000	1,000
	Dificuldades financeiras	39	37,6	40,6	23	56,5	42,0	18	48,1	34,7	0,147	0,780	0,606
EORTC BN20	Incerteza em relação ao futuro	39	35,5	25,1	23	48,6	27,7	18	37,5	22,6	0,085	0,348	0,529
	Dificuldades visuais	39	18,4	21,4	23	13,0	14,5	18	14,8	12,1	0,125	0,228	0,672
	Disfunção motora	39	32,8	23,2	23	37,7	22,2	18	29,6	20,9	0,825	0,825	0,858
	Défice de comunicação	39	23,9	24,7	23	33,8	27,5	18	29,6	17,0	<b>0,012</b>	0,875	0,125
	Cefaleias	39	12,0	17,9	23	21,7	29,5	18	18,5	28,5	0,117	0,831	0,417
	Tonturas	39	0,9	5,3	23	2,9	13,9	18	3,7	10,8	0,655	1,000	0,564
	Sonolência	39	22,2	29,0	23	66,7	31,8	18	74,1	33,4	<b>&lt;0,001</b>	0,160	<b>0,001</b>
	Comichão na pele	39	0,0	0,0	23	2,9	9,6	18	5,6	17,1	0,157	0,705	0,180
	Perda de cabelo	39	4,4	17,6	23	40,6	37,5	18	25,9	26,9	<b>0,001</b>	0,196	<b>0,005</b>
	Fraqueza das pernas	39	40,2	33,5	23	63,8	33,2	18	61,1	30,8	<b>0,024</b>	0,860	0,077
Controlo urinário	39	7,7	22,2	23	4,3	11,5	18	3,7	10,8	0,564	0,564	0,564	

### 7.2.3. AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO COGNITIVA

A deterioração cognitiva foi avaliada através da escala *Mini-Mental State Examination* (MMSE). A avaliação média inicial foi de 24,9 (DP 7,0). Na segunda avaliação, o valor médio da escala MMSE foi de 24,1 (DP 7,9) não se tendo verificado diferenças estatisticamente significativas entre avaliações (teste de Wilcoxon,  $p=0,220$ ) (tabelas 13 e 14).

**Tabela 13:** Avaliação do *Mini-Mental State Examination* (MMSE) em T0 (baseline) e T2 (após 3 meses dos tratamentos de radioterapia).

	MMSE T0	MMSE T2
n	39	18
Média	24,9	24,1
Mediana	27,0	27,0
Desvio Padrão (DP)	7,0	7,9
Mínimo	19	23
Máximo	30	30

**Tabela 14:** Avaliação das subescalas *Mini-Mental State Examination* (MMSE).

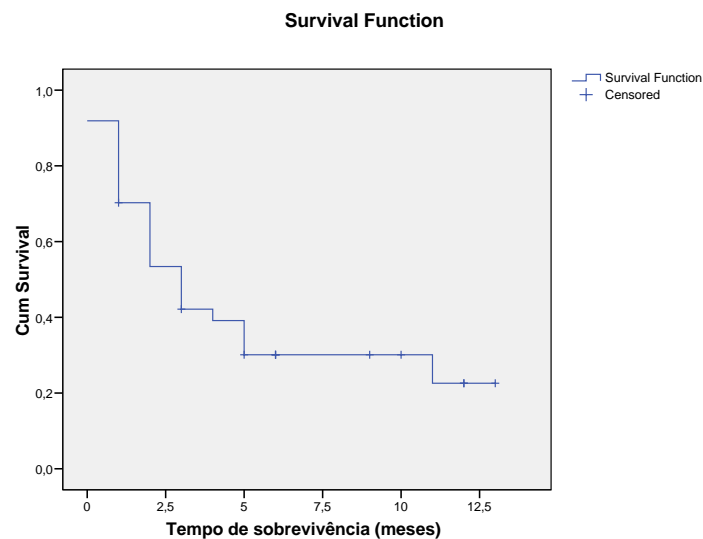
	Orientação		Registo 3 palavras		Atenção e Cálculo		Recordação 3 palavras		Linguagem	
	T0	T2	T0	T2	T0	T2	T0	T2	T0	T2
n	39	18	39	18	39	18	39	18	39	18
Média	9,0	9,3	2,7	3,0	2,0	1,8	2,0	2,4	6,3	6,1
Mediana	10	10	3	3	2	2	3	3	7	6
DP	2,3	1,6	0,8	0,9	1,7	1,4	1,2	1,0	2,5	2,2
Mínimo	5	5	5	1	3	1	1	3	8	5
Máximo	10	10	3	5	5	4	3	3	9	9

Usando novamente o teste de Wilcoxon, não se encontram diferenças estatisticamente significativas entre T0 e T2 para cada uma das sub-escalas do MMSE: “Orientação” ( $p\text{-value}=0,41$ ), “Registo 3 palavras” ( $p\text{-value}=0,32$ ), “Atenção e cálculo” ( $p\text{-value}=0,11$ ), “Recordação 3 palavras” ( $p\text{-value}=0,71$ ), e “Linguagem” ( $p\text{-value}=0,42$ ).

### 7.3. SOBREVIVÊNCIA

Ocorreram 27 mortes (69,2%) do total de casos avaliados. O tempo mediano de sobrevivência foi de 3 meses (IC95% 1,85-4,15), durante um período de observação que decorreu de Janeiro 2010 até Outubro 2011 (figura 4).

**Figura 4:** Curva de sobrevivência da totalidade da amostra



### 7.4 CLASSIFICAÇÃO RPA/GPA

Tendo em consideração a classificação *Recursive Partitioning Analysis* (RPA) mencionada no capítulo 2.1, cerca de metade dos doentes pertencia à classe III (19 doentes), 12,8%  classe II (5 doentes) e 38,5% à classe I (15 doentes) (tabela 15).

Na classificação *Graded Prognostic Assessment* (GPA), mais de metade dos doentes pertencem à classe 0-1 (51,3%), 41,0%  classe 1,5-2,5 e 7,7% à classe 3.

A maioria dos doentes avaliados apenas realizou radioterapia holocraniana (71,8%), 17,9% fez radioterapia holocraniana e cirurgia e os restantes (10,3%) radioterapia holocraniana e radiocirurgia.

**Tabela 15:** Resumo de distribuição de doentes pelos diferentes grupos de prognóstico (RPA e GPA)

	n	%		n	%
<b>Classificação RPA</b>			<b>Classificação GPA</b>		
I	15	38,5	0 – 1	20	51,3
II	5	12,8	1.5 – 2.5	16	41,0
III	19	48,7	3	3	7,7
			3.4 – 4	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>39</b>	<b>100,0</b>	<b>TOTAL</b>	<b>39</b>	<b>100,0</b>

#### 7.4.1 ANÁLISE DE SUBGRUPOS POR CLASSIFICAÇÃO RPA

##### A) RPA I

##### *Caracterização demográfica e do tumor primário (RPA I)*

 imagem do registado para a globalidade dos doentes, os doentes com classificação RPA I pertencem maioritariamente ao sexo feminino (53,5%) e apresentam uma idade média ligeiramente inferior: 52,7 anos (DP 9,4). Tal como na análise global, os doentes com classificação RPA I apresentavam tumores primários localizados sobretudo no pulmão (40,0%) e na mama (33,3%) e as histologias mais frequentes eram o adenocarcinoma (47,6%) e o CDI (26,7%). Sessenta por cento dos doentes tinham *status* progressivo.

##### *Caracterização das leses intracranianas (RPA I)*

Relativamente ao número de leses intracranianas, os doentes deste subgrupo dividiam-se sobretudo entre os que tinham apenas uma lesão (40,0%) e os que tinham mais de 3 (46,7%) (tabela 17). Quarenta por cento destas leses apresentavam efeito de massa. As dimensões das leses não diferem muito das registadas na amostra global, com a dimensão da primeira lesão a ser de 18,0mm (desvio padrão: 6,8mm), (tabela 18).

Neste subgrupo, a mediana do tempo entre o diagnóstico do tumor e o diagnóstico de metástases foi de 21 semanas, um valor ligeiramente inferior aos dos restantes doentes.

**Tabela 16:** Localização das metástases (RPA I)

	n	%
Cerebelo	2	13,3
Cerebelosa	2	13,3
Dispersas	1	6,7
Frontal	4	26,7
Frontal direita	–	–
Occipital	–	–
Parietal	–	–
Parietal direito	1	6,7
Parietal esquerdo	1	6,7
Temporal	4	26,7
<b>TOTAL</b>	<b>15</b>	<b>100,0</b>

**Tabela 17:** Número de metástases (RPA I)

	n	%
1	6	40,0
2	1	6,7
3	1	6,7
>3	7	46,7
<b>TOTAL</b>	<b>15</b>	<b>100,0</b>

**Tabela 18:** Dimensão das lesões (RPA I)

	Dimensão 1	Dimensão 2	Dimensão 3
n	15	10	8
Média	18,0	10,8	8,8
Mediana	20,0	10,5	9,5
Desvio Padrão (DP)	6,7	5,6	3,4
Mínimo	5	5	5
Máximo	30	18	14

***Caracterização da administração de corticoides (RPA I)***

Relativamente à corticoterapia, repete-se o padrão observado na amostra global, com a quase totalidade (93,3%) dos doentes RPA I a ser tratado com Dexametasona. Nove dos 15 doentes (64,3%) tomava uma dose de 4mg, com 2 doentes (14,3%) a tomar 8mg, um doente (7,1%) a tomar 12mg e os dois doentes restantes (14,3%) a tomar 16mg.

***Caracterização dos tratamentos: radioterapia, cirurgia e radiocirurgia (RPA I)***

A mediana do tempo entre o diagnóstico de metástases e o início de tratamento foi de duas semanas, tendo variado entre menos de uma semana e um máximo de 18 semanas.

Treze dos 15 doentes RPA I incluídos encontravam-se a fazer radioterapia isolada e todos eles na dose de 30Gy/10Fr. A mediana de duração do tratamento de radioterapia foi de 12 dias, tendo variado entre um mínimo de 11 e um máximo de 17 dias.

Do total de doentes com classificação RPA I, apenas dois (13,3%) foram submetidos a radiocirurgia.

Quatro dos 15 doentes RPA I tinham sido submetidos a cirurgia, realizada 6 meses depois do diagnóstico, em termos medianos. Refira-se que este tempo é substancialmente mais reduzido do que o observado para a globalidade dos doentes (12 meses).

### ***Deterioração Cognitiva (RPA I)***

A avaliação média inicial da escala MMSE para os doentes RPA I foi de 28,1 (DP 4,2). Na segunda avaliação, o valor médio da escala MMSE foi de 26,1 (DP 8,0) (tabela 19).

**Tabela19:** MMSE total (RPA I)

	MMSE baseline	MMSE 2 avaliação
n	12	11
Média	28,1	26,1
Mediana	30,0	29,0
Desvio Padrão (DP)	4,2	8,0
Mínimo	26	26
Máximo	30	30

## ***B) RPA III***

### ***Caracterização demográfica e do tumor primário (RPA III)***

Os doentes com classificação RPA III apresentavam tumores localizados principalmente na mama (47,4%) e no pulmão (26,3%), sendo as histologias mais frequentes o adenocarcinoma (36,8%) e o CLI (26,3%). Setenta e oito por cento dos doentes tinham *status* progressivo.

### ***Caracterização das leses intracranianas (RPA III)***

Os doentes RPA III apresentavam maioritariamente mais de 3 leses intracranianas (36,8%), ainda que 26,3% apresentassem apenas uma, 21,1% apresentassem duas e 15,8% apresentassem três (tabela 21). Aproximadamente metade (52,6%) destas leses apresentavam efeito de massa. As dimensões das leses não diferem muito das registadas

na amostra global, com a dimensão da primeira lesão a ser de 17,9mm (desvio padrão: 12,5mm), (tabela 22).

Neste subgrupo, a mediana do intervalo de tempo entre o diagnóstico do tumor e o diagnóstico de metástases foi de 61 semanas, o que é muito superior ao observado para a globalidade dos doentes.

**Tabela 20:** Localizao das metástases (RPA III)

	N	%
Cerebelo	2	10,5
Cerebelosa	–	–
Dispersas	4	21,1
Frontal	2	10,5
Frontal direita	1	5,3
Occipital	2	10,5
Parietal	5	26,3
Parietal direito	2	10,5
Parietal esquerdo	1	5,3
Temporal	–	–
<b>TOTAL</b>	<b>19</b>	<b>100,0</b>

**Tabela 21:** Número de leses (RPA III)

	N	%
1	5	26,3
2	4	21,1
3	3	15,8
>3	7	36,8
<b>TOTAL</b>	<b>19</b>	<b>100,0</b>

**Tabela 22:** Dimensão das leses (RPA III)

	Dimensão 1	Dimensão 2	Dimensão 3
n	19	15	11
Média	17,9	9,0	6,3
Mediana	14,0	5,0	5,0
Desvio Padrão (DP)	12,5	6,5	3,0
Mínimo	5	5	1
Máximo	58	30	10

### ***Caracterizao da administrao de corticoides (RPA III)***

Relativamente à corticoterapia, repete-se o padrão observado na populao global, com quase a totalidade (94,7%) dos doentes RPA III a ser tratado com Dexametasona. Oito dos 19 doentes (44,4%) tomava uma dose de 4mg, com três doentes (16,7%) a tomar 8mg, um doente (5,6%) a tomar 12mg e os dois doentes restantes (33,3%) a tomar 16mg.

### ***Caracterização dos tratamentos: radioterapia, radiocirurgia e cirurgia (RPA III)***

Todos os 19 doentes RPA III incluídos encontravam-se a fazer radioterapia com uma dose de 30Gy/10Fr, com exceção de um doente que fez 20Gy/5Fr. A mediana do tempo de duração do tratamento de radioterapia foi de 13 dias, tendo variado entre um mínimo de 4 e um máximo de 28 dias. Nenhum doente RPA III foi submetido a radiocirurgia. Todos os doentes que não completaram os tratamentos de radioterapia holocraniana estavam classificados como RPA classe III.

Apenas 3 dos 19 doentes RPA III tinham sido submetidos a cirurgia, realizada 23 meses depois do diagnóstico, em termos medianos, um tempo muito superior ao registado para a globalidade dos doentes (12 meses).

### ***Deterioração cognitiva (RPA III)***

Os doentes RPA III obtiveram uma pontuação média inicial de 22,1 (DP 8,4) na escala MMSE, baixando ligeiramente para 20,0 (DP 7,5) na segunda avaliação.

**Tabela 23:** MMSE total (RPA III)

	MMSE T0	MMSE T2
n	17	5
Média	22,1	20,0
Mediana	26,0	21,0
Desvio Padrão (DP)	8,4	7,5
Mínimo	19	23
Máximo	30	30

### **7.4.2 SOBREVIVÊNCIA POR CLASSE RPA**

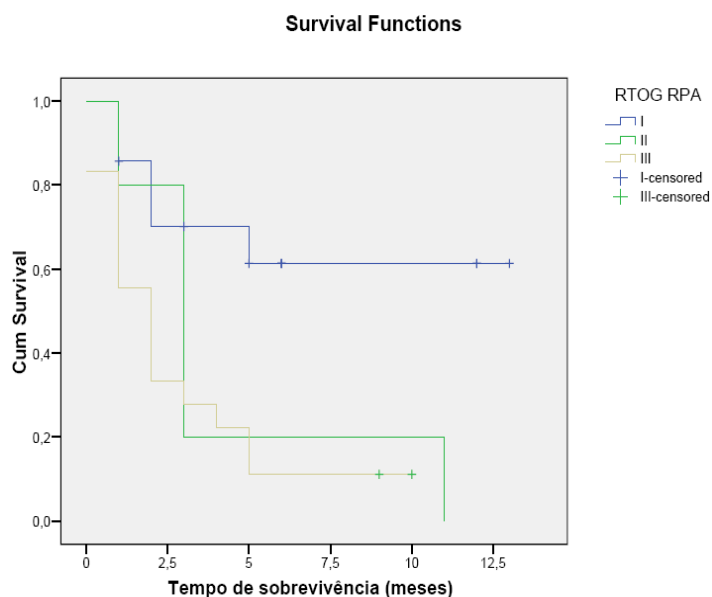
Durante o período de estudo ocorreram 5 óbitos entre os 14 doentes RPA I (35,7%), 5 bitos entre os doentes RPA II (100,0%) e 17 óbitos entre os 19 doentes RPA III (89,5%). As medianas do tempo de sobrevivência para estas duas últimas classes foram de 3 meses (IC95% 1,83-4,17) e 2 meses (IC95% 1,85-4,15), respetivamente. Uma vez que a taxa de



bitos nos doentes RPA I foi inferior a 50%, não  possível calcular a respetiva mediana do tempo de sobrevivência.

Empregando o Teste *log rank* de Mantel-Cox para comparar as curvas de sobrevivência, observa-se que a classe RPA I apresenta tempos de sobrevivência com distribuições significativamente diferentes comparativamente à classe RPA II e III ( $p=0,006$ ) (Figura 5).

**Figura 5:** Curvas de sobrevivência, por classe RPA

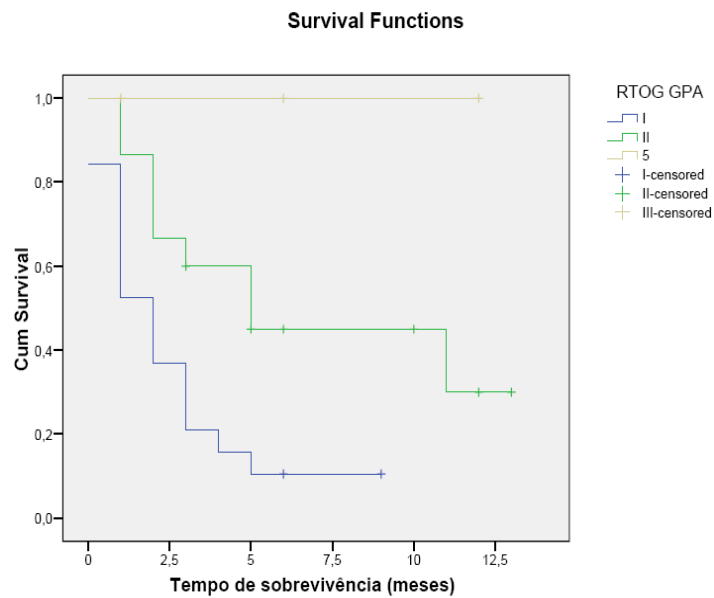


#### 7.4.3 SOBREVIVÊNCIA POR CLASSE GPA

Relativamente ao tempo de sobrevivência dos doentes por classes GPA, observa-se que 17 dos 19 doentes GPA I (89,5%) e 9 dos 15 doentes GPA II (60,0%) faleceram durante o período de estudo, não se tendo registado óbitos entre 3 dos doentes classificados como GPA III.

As medianas do tempo de sobrevivência para as classes GPA I e GPA II foram de 2 meses (IC95% 1,08-2,92) e 5 meses (IC95% 1,55-8,45), respetivamente.

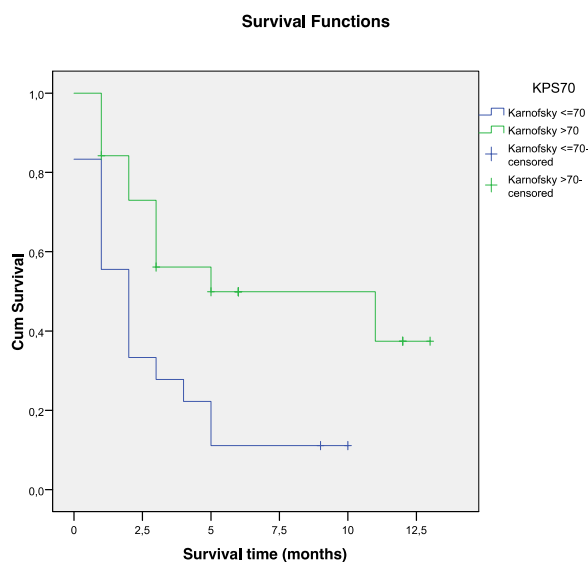
As distribuições dos tempos de sobrevivência das três classes GPA revelaram diferenças estatisticamente significativas (Teste *log rank* de Mantel-Cox:  $p=0,004$ ) (Figura 6).

**Figura 6:** Curvas de sobrevivência, por classe GPA

## 7.5 AVALIAÇÃO POR SUB-GRUPOS

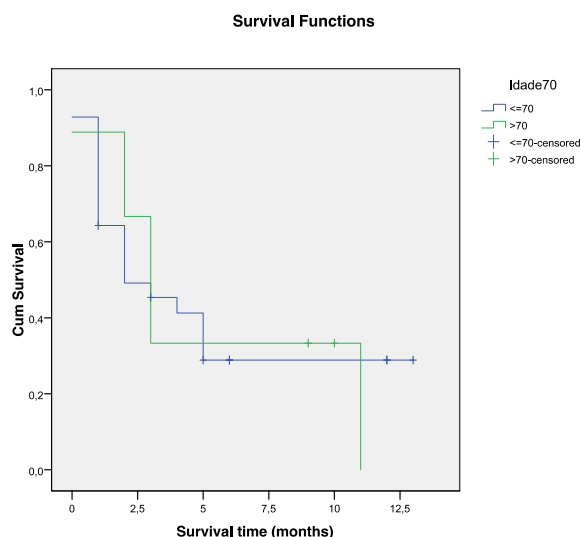
### 7.5.1 ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA POR ÍNDICE DE KARNOFSKY ( $\leq 70$ VS $> 70$ )

Dos 19 doentes (49,0%) com um IK  $\leq 70$ , 17 (90,0%) faleceram. A mediana do tempo de sobrevivência para este grupo de doentes foi de 2,0 meses (IC 95% 1,02-2,98). Os restantes 20 (51,0%) doentes com IK  $> 70$  (dos quais 10 morreram) tiveram uma mediana do tempo de sobrevivência mediano de 5,0 meses (IC 95% 0,00-14,99). A diferença dos tempos de sobrevivência entre estes dois grupos é estatisticamente significativa (Teste de Log-rank:  $p=0,01$ ) (Figura 7).

**Figura 7:** Curva de sobrevivência por  ndice de Karnofsky (IK)

### 7.5.2 ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA POR IDADE >70 VS IDADE ≤70.

Dos 30 doentes (77,0%) com idade ≤70, 20 (67,0%) faleceram. A mediana do tempo de sobrevivência para este grupo de doentes foi de 2,0 meses (IC 95% 0,0-4,4). Os restantes 9 (23,0%) doentes com idade >70 (dos quais 7 (78,0%) morreram) tinham um tempo mediano de 3,0 meses (IC 95% 2,1-3,9). A diferença dos tempos de sobrevivência para quem tem mais que 70 anos ou menos não é estatisticamente significativa (Teste de Log-rank: p-value=0,98) (Figura 8).

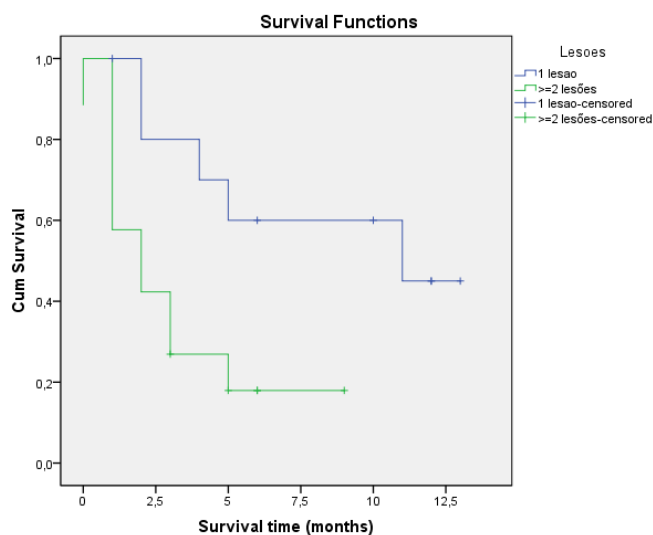
**Figura 8:** Curva de sobrevivência por grupos de idade

Fazendo o corte da idade aos 60 anos, também não há diferença estatisticamente significativa entre as curvas de sobrevivência (Teste de Log-rank:  $p = 0,71$ ), sendo o tempo mediano de sobrevivência para quem tem  $\leq 60$  anos de 2,0 (IC95% 0,0-5,6) e para quem tem  $> 60$  anos de 3,0 (IC95% 1,9-4,1).

### 7.5.3 ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA POR NÚMERO DE LES ES

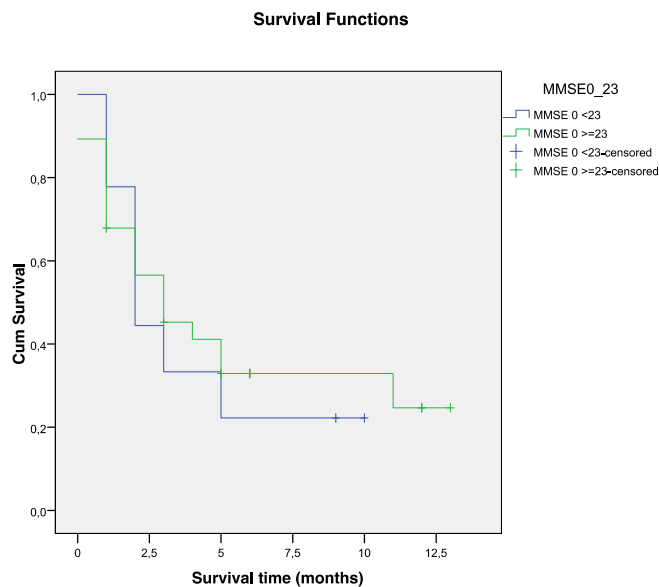
Doze doentes (31%) tiveram 1 lesão (dos quais 5 faleceram), e 27 (69%) tiveram duas ou mais les es (dos quais 21 faleceram). Os tempos medianos de sobrevivência foram de 11,0 (IC95% 0,0-24,7) e de 2,0 (IC95% 0,8-3,2) respetivamente, sendo esta diferença estatisticamente significativa (Teste de Log-rank:  $p = 0,01$ ) (Figura 9). Não houve diferenças estatisticamente significativas na análise de sobrevivência entre doentes com diagnóstico de 1 a 2 les es comparativamente a doentes com diagnóstico de 3 ou mais les es (Teste de Log-rank:  $p = 0,09$ ).

**Figura 9:** Curva de sobrevivência por n  de les es (1 lesão versus 2 ou mais les es)



### 7.5.4 ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA POR CATEGORIAS DO MMSE.

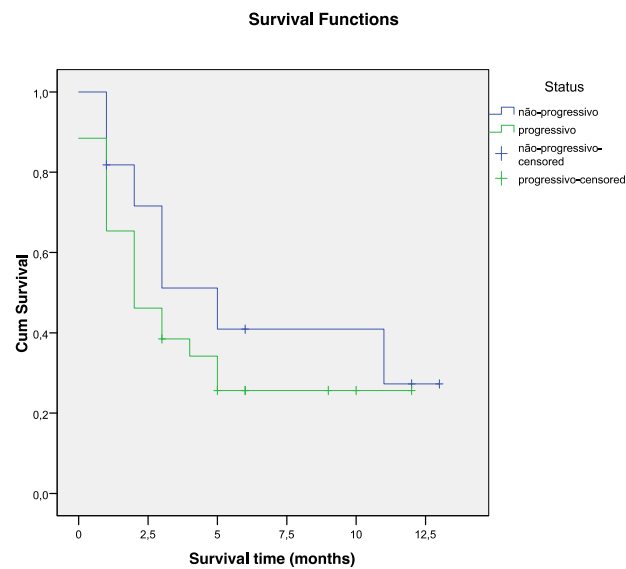
Nove doentes (23,0%) tiveram um MMSE  $< 23$  em T0 (dos quais 7 morreram) e 30 (77,0%)  $\geq 23$  no MMSE em T0, dos quais 20 (67%) morreram. Os tempos medianos de sobrevivência foram de 2,0 (IC95% 1,0-3,0) e de 3,0 (IC95% 0,6-5,4) respetivamente, não havendo diferença estatisticamente significativa com o Teste de Log-rank ( $p = 0,71$ ) (Figura 10).

**Figura 10:** Curva de Sobrevivência por categoria de MMSE

Para o MMSE em T1 (37 doentes), e usando o mesmo ponto de corte (23) também não se verificam diferenças estatisticamente significativas (Teste de Log-rank:  $p=0,40$ ).

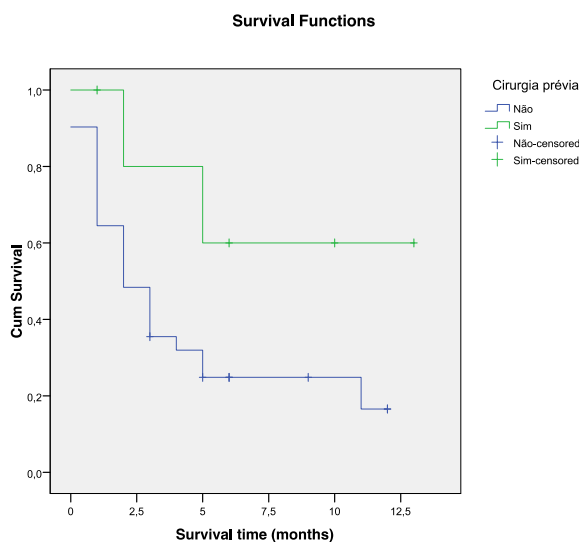
#### 7.5.5 ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA POR STATUS PROGRESSIVO VS. NÃO PROGRESSIVO.

Houve 26 doentes (67,0%) com um estado progressivo (dos quais 19 morreram (73,0%)) e 13 com um estado não progressivo, dos quais 8 (62,0%) morreram. Os tempos medianos de sobrevivência foram de 2,0 (IC95% 0,6-3,4) e de 5,0 (IC95% 2,0-8,0) respetivamente, não havendo diferença estatisticamente significativa com o Teste de Log-rank:  $p=0,33$ ) (Figura 11).

**Figura 11:** Curva de sobrevivência por estado de progressão de doença

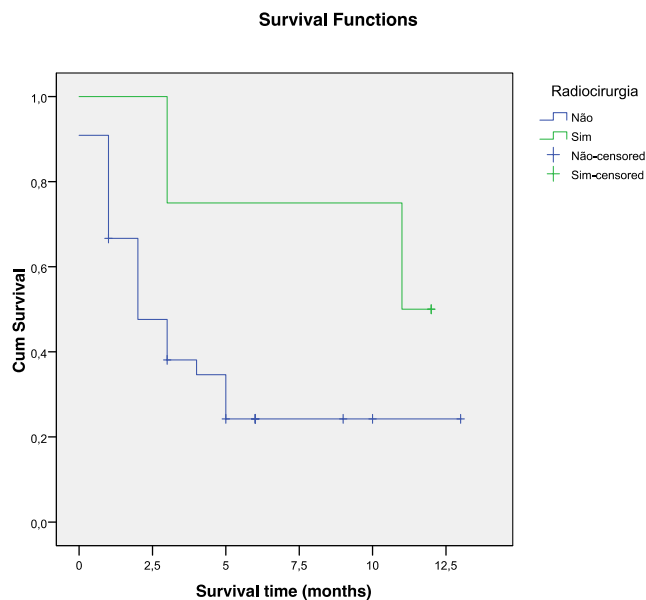
#### 7.5.6 ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA POR CIRURGIA VS NÃO CIRURGIA

Sete doentes (18,0%) fizeram cirurgia prévia (dos quais 2 morreram) e 32 (82,0%) não fizeram (dos quais 25 morreram). O tempo mediano de sobrevivência para quem não fez cirurgia foi de 2,0 (IC 95% 0,8-3,2). Para os doentes que fizeram cirurgia não conseguimos calcular o tempo mediano porque mais de metade dos indivíduos ainda estavam vivos quando o estudo terminou. No entanto, não conseguimos demonstrar diferenças estatisticamente significativa na sobrevivência entre quem foi submetido ou não a cirurgia prévia (teste de log-rank:  $p=0,07$ ) (figura 12).

**Figura 12:** Curva de sobrevivência por cirurgia prévia

### 7.5.7 ANÁLISE DA SOBREVIVÊNCIA POR RADIOCIRURGIA VS NÃO RADIOCIRURGIA

Quatro doentes (10,0%) fizeram radiocirurgia, dos quais 2 (50,0%) morreram. Dos restantes 35 doentes que não fizeram radiocirurgia (90,0%), 25 (71,0%) morreram. O tempo mediano de sobrevivência para os doentes que não fizeram radiocirurgia foi de 2,0 meses (IC95% 0,8-3,2). O tempo mediano para os doentes que fizeram radiocirurgia foi de 11 meses (Figura 13).

**Figura 13:** Curva de sobrevivência por radiocirurgia.

## 8. DISCUSSÃO

A avaliação da Qualidade de Vida (QdV) em doentes com metástases cerebrais submetidos a radioterapia tem sido relatada na literatura internacional há vários anos, não existindo em Portugal nenhuma publicação sobre este tema. Uma vez que se trata de uma patologia bastante frequente nos doentes oncológicos e considerando que a maioria das publicações incidem sobretudo em resultados de sobrevivência global, propusemo-nos a avaliar a QdV de doentes com diagnóstico de metástases cerebrais submetidos a tratamentos de radioterapia holocraniana. A QdV é um conceito multifatorial que envolve aspectos orgânicos, psicológicos e sociais. Torna-se importante a avaliação dos efeitos da radioterapia nestes doentes, de forma que sejam equacionadas as terapias disponíveis mais adequadas.

Na extensa revisão sistemática sobre doentes com metástases cerebrais submetidos a radioterapia holocraniana, encontrámos um total de 24 instrumentos diferentes de medida da QdV, incluindo as escalas de *performance status*, assim como instrumentos específicos de medida da QdV, escalas de avaliação neurológica e instrumentos de avaliação neuro-cognitiva. Dez estudos usaram o questionário da *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Core Quality of Life (QLQ-C30)*, dois estudos desenharam instrumentos de avaliação da QdV especificamente para o ensaio, um recorreu aos instrumentos *Edmonton Symptom Assessment System (ESAS)*, dois usaram o ndice de *Spitzer Q-L*, e outros três o *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Measurement System (FACT)*. Constatámos que, apesar de várias escalas e instrumentos que visam à quantificação da QdV nos doentes oncológicos, não existe um questionário standard globalmente utilizado para avaliação da QdV. Devido à sua vasta utilização na Europa e respetiva validação na Língua Portuguesa, escolhemos o questionário da EORTC pela proximidade da realidade europeia. Infelizmente, a utilização de questionários não permite a comparação direta entre estudos que utilizaram instrumentos de QdV diferentes. Seria vantajoso o desenvolvimento de uma ferramenta de comparação entre os diferentes questionários.

Nos trabalhos revistos, existe uma preponderância de ensaios que usam o ndice de *Karnofsky (IK)* para quantificar o bem estar geral dos doentes com metástases cerebrais. O IK tem como objetivo quantificar o nível funcional do doente, o nível de ambulação, e



capacidade para cuidados próprios através de uma escala de desempenho. Os estudos utilizam geralmente os indicadores de *performance status* para descrever a sua população ou como componente dos critérios de exclusão. No nosso estudo, obtivemos para mediana de IK um valor de 80, tendo variado de 50 a 100. De realçar que 48,6% dos nossos doentes apresentavam um IK inferior ou igual a 70 na avaliação inicial, o que contribuiu para um baixo *performance status* da nossa amostra. Dos 8 doentes que não completaram o tratamento de radioterapia holocraniana, todos tinham uma avaliação de IK de 70 ou inferior. Destes, 5 atingiram uma sobrevivência que permitiu serem avaliados nas fases seguintes do estudo. *Rosenman et al* recorreu ao IK para avaliar se a QdV melhorava com radiação profilática após realização de radioterapia holocraniana em doentes com cancro do pulmão. Estes autores consideraram como QdV a duração de tempo no qual o ndice IK se mantinha acima de 60. Os doentes submetidos a radioterapia profilática mantiveram IK acima de 60 durante mais tempo que os doentes submetidos a radioterapia com intuito paliativo (10 meses versus 6 meses, respetivamente), correlacionando o agravamento da *performance status* com a presença de doença metastática cerebral ativa (*Rosenman et al*, 1982)<sup>57</sup>. Devido à metodologia utilizada, não foi possível observar a duração para a qual os doentes se mantinham com determinado IK. No entanto, constatámos que nos 18 doentes avaliáveis, 11 doentes (61,0%) baixaram de *performance status* aos 3 meses após radioterapia holocraniana e que dos 5 doentes que registaram aumento do IK, 4 foram submetidos a intervenção cirúrgica prévia e 1 foi submetido a radiocirurgia após radioterapia holocraniana. Apesar da escala IK ser um instrumento seguro e validado, este não engloba o conceito multifatorial da QdV, sendo um instrumento insuficiente na avaliação de QdV (*Wong et al*, 2008)<sup>81</sup>.

Comparando os nossos resultados dos questionários da EORTC QLQ-C30/BN-20, reportmos uma deterioração da QdV e estado de saúde global ao longo das avaliações propostas. Constatámos que houve um agravamento das pontuações do estado geral de saúde e QdV, mais acentuado após 1 mês do término da radioterapia holocraniana (47,127,1 versus 37,027,2; p=0,009). No entanto, comparativamente à avaliação dos 3 meses, a diferença de pontuação em relação à *baseline* (T0) foi menos acentuada (47,127,1 versus 40,321,6; p=0,034), podendo aferir-se que houve pelo menos uma tendência para a estabilização da QdV aos 3 meses após a radioterapia. Relativamente às outras escalas funcionais, reportmos deterioração tanto no desempenho físico como cognitivo. Sendo o intuito principal da radioterapia holocraniana a paliao de sintomas,

decidimos avaliar prospetivamente o seu impacto nos sintomas dos doentes. Fomos incapazes de verificar qualquer melhoria sintomática nos doentes estudados. Em contrapartida, foi detetado agravamento estatisticamente significativo dos sintomas de sonolência, queda de cabelo, fraqueza das pernas e perda de apetite. Ou seja, não reportmos alterações significativas nos sintomas gerais relacionados com metástases cerebrais (tonturas, cefaleias, alterações visuais, disfunção motora, controlo urinário), mas sim na severidade dos sintomas atribuídos à radioterapia holocraniana (sonolência, perda de cabelo, e fraqueza de pernas). No estudo de *Komosinska et al*, procederam  avaliação de doentes com metástases cerebrais com baixo *performance status* e consideraram que os possíveis efeitos secundários da radioterapia holocraniana poderão ter-se sobreposto a uma eventual estabilização dos sintomas relacionados com a metastização cerebral (*Komosinska et al*, 2010)<sup>33</sup>. *Chow et al* também concluiu que os domínios da ESAS de fadiga, sonolência e perda de apetite pioraram após radioterapia holocraniana (IK mediano: 60; de 20 a 90) (*Chow et al*, 2005)<sup>14</sup>. No estudo de *Gerrard et al*, realizado em três fases, 10 dos 38 doentes (26,0%; 95,0% de intervalo de confiança: 13,0%-43,0%) melhoraram em pelo menos um parâmetro de QdV às 8 semanas após tratamento. No entanto, 14 dos 15 doentes sobreviventes tiveram deterioração da QdV, ndice de Barthel ou IK (*Gerrard et al*, 2003)<sup>24</sup>. Atrvés do questionário FACT-BR, *Bezjak et al* também reportaram a deterioração da QdV após 1 mês da radioterapia holocraniana, sendo que a diferença não foi estatisticamente significativa ( $p=0.13$ ) e 40% da população do estudo encontrava-se na classificação RPA classe III (*Bezjak et al*, 2002)<sup>8</sup>. Estes dados levaram os autores a questionar se os doentes de prognóstico reservado beneficiariam realmente da radioterapia em termos de efeitos na QdV e na regressão de sintomas. No nosso estudo, quase metade dos doentes apresentavam *performance status* baixo (48,7% de doentes com  $IK \leq 70$ ). Estes resultados refletiram-se numa média de sobrevivência baixa de 3 meses na totalidade da amostra. No entanto, estes dados foram consistentes com estudos retrospectivos de outros centros (*Gaspar et al*, 2000; *Lutterbach et al*, 2002; *Bezjak et al*, 2002; *Craighead et al*, 2010)<sup>8,15,23,40</sup>. De realçar que 8 doentes (20,5%) não completaram os tratamentos de radioterapia holocraniana, dos quais 6 foram por progressão de doença e agravamento do estado geral. Esta baixa sobrevivência enfatiza a extrema necessidade de refinar as indicações de radioterapia holocraniana em doentes com metástases cerebrais e apurar mais criteriosamente os doentes que possam vir a beneficiar destes tratamentos. *Steinmann et al* avaliaram prospetivamente a QdV de 46 doentes com metástases cerebrais antes do início da radioterapia holocraniana e após 3 meses do seu término. Constataram a

deterioração na maioria dos domínios, mais significativos na sonolência, perda de cabelo e fraqueza das pernas. Os itens de cefaleias e tonturas melhoraram ligeiramente após 3 meses. Os questionários aos familiares também demonstraram agravamento da QdV.

No nosso estudo, a taxa de doentes que não responderam aos questionários após radioterapia foi elevada (41,1% dos doentes em T1, e 53,8% dos doentes em T2). Estes dados são semelhantes aos observados na maioria dos estudos paliativos, sendo esta uma limitação descrita dos ensaios baseados em questionários. No entanto, no caso das 69,2% mortes documentadas e da profunda deterioração do estado de saúde que impediram a resposta do segundo e terceiro questionário, podemos questionar se os resultados seriam piores, ou não, se mais doentes permanecessem vivos após tratamento. Como constatámos anteriormente, a maioria das queixas avaliadas nas escalas de sintomas poderão estar relacionadas com a radioterapia. Está descrito que a desmielinização transitória da substância branca após radioterapia holocraniana causa síndrome de sonolência e perda de apetite (*Sehlen et al*, 2003) <sup>61</sup>. Os sintomas causados pela lesão subaguda rádio-induzida têm maior duração (até 6 meses) do que a maioria dos doentes com metástases cerebrais. As perdas auditivas e a alopecia poderão ter impacto no tempo de vida restante dos doentes. No entanto, também entendemos que os sintomas como a fadiga e perda de apetite poderão estar relacionados com progressão de doença extracraniana. No nosso estudo, a fadiga e as dificuldades financeiras foram os itens de sintomas mais frequentes na avaliação inicial do questionário QLQ-C30 ( $35,9 \pm 28,0$  e  $37,6 \pm 40,6$ , respetivamente), tendo muitos dos inquiridos falecido durante ou após a radioterapia, sem terem oportunidade de responder ao segundo questionário. Este dado sugere que pelo menos a fadiga, muitas vezes está associada aos efeitos secundários da radioterapia, representa um sintoma comum dos doentes terminais que poderá não ser exclusiva do tratamento. É difícil indicar as várias causas da fadiga devido aos diversos fatores contributivos (efeitos da doença e tratamento, efeitos psicológicos, como a depressão, ansiedade ou outros fatores de stress).

De referir que, de acordo com *Waldron et al*, estes doentes dão muitas vezes prioridades a outros valores como a família, companhia ou religião em detrimento de assuntos relacionados com a saúde (*Waldron et al*, 1999) <sup>77</sup>. Na nossa experiência, apesar da aparente fraca resposta aos tratamentos e da informação dos seus efeitos secundários, todos os doentes consentiram tratamento de radioterapia, tendo apenas um doente recusado prosseguir tratamentos após uma fracção de 3Gy. Esta realidade poderá ser explicada pelo facto de que os doentes estão frequentemente dispostos a aceitar qualquer

tratamento que lhes poderá aumentar esperança de vida. Num estudo que recorreu a entrevistas, os doentes não-oncológicos estavam pouco dispostos (mais frequente na Europa do que nos Estados Unidos da América) a aceitar um tratamento agressivo com poucas hipóteses de sucesso terapêutico. Quando as mesmas questões foram aplicadas a doentes oncológicos, estes estavam mais dispostos a aceitar tratamentos agressivos com poucas probabilidades de sucesso terapêutico (sem diferenças entre a população europeia e americana) (*Extermann et al*, 2003) <sup>20</sup>. De referir que a perceção de suporte social reflete-se na QdV dos doentes oncológicos, uma vez que um adequado suporte social lhe confere maior vitalidade, protege o doente do stress, e melhora o seu funcionamento emocional e desempenho social (*Schwarzer & Leppin et al*, 1989) <sup>60</sup>. No entanto, a vivência do cancro não afeta unicamente o doente mas todas as pessoas que o rodeiam, ao condicionar alterações da organização da vida quotidiana e das relações interpessoais. Assim, o suporte social é fundamental na adaptação  doença e às sequelas do tratamento. Contudo, os familiares e amigos dos doentes também sofrem um acréscimo de responsabilidades e competências e desenvolvem queixas físicas e emocionais. No nosso estudo, na avaliação inicial (T0) das escalas funcionais do questionário QLQ-C30 obtivemos pontuações importantes tanto no funcionamento físico, como no funcionamento emocional e social (60,930,9; 69,925,9 e 59,833,7; respetivamente) demonstrando a necessidade de apoio social e emocional destes doentes.

Para doentes com melhor prognóstico, os resultados de *Addeo et al*, *Yaneva et al* e *Scott et al* revelaram que determinados parâmetros de QdV melhoraram significativamente após radioterapia holocraniana. *Addeo et al* utilizou o questionário FACT-G e 26 itens da escala do questionário FACT-BR para avaliar a QdV dos doentes submetidos a radioterapia holocraniana e temozolomida. Os resultados revelaram uma melhoria significativa na QdV aos 3, 6 e 9 meses após tratamento ( $p<0,002$ ,  $p<0,004$ , e  $p<0,0001$ , respetivamente). *Yaneva et al* utilizaram os questionários da EORTC QLQ-C30 em doentes com IK superior a 70 submetidos a radioterapia holocraniana e reportaram uma melhoria significativa evidente nos domínios das escalas funcionais e de todos os sintomas e aspectos relacionados com a QdV, excetuando a dispneia, diarreia e dificuldades financeiras ( $p<0,05$ ) (*Yaneva et al*, 2006) <sup>82</sup>. Estes dados diferem dos achados de *Gerrard et al* referidos anteriormente, também recorrendo ao questionário da EORTC-QLQ-C30. No entanto, todos os doentes do seu estudo tinham pelo menos 2 dos seguintes fatores de prognóstico: baixo *performance status* ( $IK<70$ ); mais de 60 anos e qualquer tumor primário, excluindo a mama.

No estudo de *Yaneva et al* os doentes seleccionados para o ensaio tinham  $IK > 70$  e foram incluídos um número elevado de doentes com RPA classe I ( $n=21$ , 36,0%). *Scott et al* randomizou doentes entre tratamentos com radioterapia holocraniana com efaproxiral<sup>1</sup> ou radioterapia holocraniana isolada, e avaliou a QdV através do ndice de Spitzer Q-L. Aos 6 meses de seguimento, os doentes que receberam radioterapia e efaproxiral tinham pontuações de QdV mais elevadas dos que receberam radioterapia isolada ( $p=0.019$ ). A população deste estudo também incluiu doentes com bom prognóstico (apenas incluídos doentes classificados como RPA classe I e II). Da população do estudo, 58% tinha um IK de 90 a 100 e 42 % tinha um IK de 70 a 80. O estudo realizado por *Roos et al*, apesar de ter terminado precocemente devido ao baixo recrutamento de doentes, reportaram que determinados parâmetros da QdV não deterioraram, ou melhoraram após a radioterapia. O estudo randomizou doentes submetidos a remoção cirúrgica intracraniana entre radioterapia holocraniana ps-operatória ou sem tratamento adicional. Os ndices de QdV global e de saúde global relacionados com a EORTC QLQ-C30 não foram significativos entre os dois grupos aos 2 meses ( $p=0,94$ ) e aos 5 meses ( $p=0,50$ ). Estes doentes também apresentavam um bom prognóstico: metástase única com apenas um doente classificado na classe RPA III. Apesar de não haver melhoria evidente da QdV, os resultados demonstraram que a radioterapia holocraniana não provoca a deterioração da saúde global ou QdV global (*Roos et al*, 2006)<sup>56</sup>.

É de constatar que poucos estudos têm a avaliação da QdV como *endpoint* primário. Uma possível explicação para este facto está na dificuldade na colheita de informação de uma população cuja expectativa de vida  baixa. Os doentes com sobrevivência curta e deterioração do seu estado de saúde frequentemente contribuem com alguma resistência aos estudos de QdV (*Chow et al*, 2005)<sup>14</sup>. Consequentemente há que ter em consideração a saída de doentes do estudo devido à curta sobrevivência: os doentes incluídos nos resultados são aqueles que tiveram a possibilidade de completar os questionários nas diferentes avaliações, sendo estes os que provavelmente tinham melhor prognóstico em relação aos que se perderam no seguimento (*Bezjak et al*, 2002)<sup>8</sup>.

*Gerrard et al* usaram o questionário suplementar *Brain Module* (BN-20) associado ao questionário QLQ-C30 e reportaram dificuldades na recolha de dados. Constataram que os

---

<sup>1</sup> Efaproxiral  uma droga análoga do colesterol desenvolvida para o tratamento da depressão, lesão cerebral

questionários eram morosos a responder e muito exigentes, particularmente nos doentes com *performance status* mais baixo. Na nossa experiência também constatamos uma dificuldade na exequibilidade destes questionários, que muitas vezes atingiam os 20 minutos para preencher nos doentes mais debilitados. O estudo de *Steinmann et al* recorram a uma versão mais curta do questionário da EORTC, o QLQ-C15-PAL para avaliação da QdV dos doentes com metástases cerebrais e verificaram a sua aplicabilidade e conformidade (*Steinmann et al*, 2008) <sup>68</sup>.

No que diz respeito  caracterização clínica, os nossos resultados são compatíveis com a literatura, reportando que a grande maioria dos doentes tinha a mama ou o pulmão como localização do tumor primário (41,0% e 35,9%, respetivamente). Estudos de epidemiologia reportam que, apesar da elevada representatividade do tumor de mama na nossa população, apenas uma percentagem de doentes com cancro de mama desenvolvem metástases cerebrais (cerca de 5,0%), comparativamente aos tumores de pulmão ou melanoma. No entanto, devido à elevada incidência de cancro de mama na população geral, esta é habitualmente a segunda patologia mais frequente a desenvolver metástases cerebrais (*Nayak et al*, 2012) <sup>45</sup>. Estudos recentes reportam que a incidência de cancro de mama está a aumentar e que tendem a ocorrer em mulheres jovens, com tumores de maiores dimensões, histologias mais agressivas e diagnóstico de metástases cerebrais mais tardiamente ao tumor inicial (*Gonzalez-Angulo et al*, 2004) <sup>26</sup>. De facto, constatamos no nosso estudo que a mediana de idade das doentes com carcinoma da mama foi de 58 anos, tendo o intervalo de tempo entre o diagnóstico tumor primário e de metastização cerebral variado de 24 semanas a 12 anos (mediana de 53,7 semanas). Relativamente aos tumores do pulmão, os tumores de não-pequenas células estão descritos como os tumores primários mais comuns nas metástases cerebrais, com os adenocarcinomas a contribuirem em cerca de 50% da histologia (*Hubbs et al*, 2010). Apesar de estar descrito que o sexo feminino tem curiosamente mais propensão em metastizar no parênquima cerebral (*Yawn et al*, 2003) <sup>84</sup>, a nossa amostra de tumores primários do pulmão era constituída por 78,6% de homens (11/14 doentes). De todos os tumores primários, o melanoma é o que tem mais predileção para metastizar no sistema nervoso central (*Sul et al*, 2007) <sup>70</sup>. No entanto, na nossa série reportamos apenas 3 casos de metástases cerebrais de melanoma.

Com a diminuição do funcionamento cognitivo e baixa *performance status* dos doentes, uma das preocupações dos investigadores deste trabalho foi a fidelidade das respostas aos inquéritos. A segurança das respostas torna-se particularmente importante em estudos longitudinais, onde se espera que haja deterioração da função cognitiva na trajetória da doença e evolução temporal. Na realização deste estudo, introduziram-se atitudes adicionais relativamente à segurança das respostas dadas, nomeadamente a utilização do *Minimental State Examination* (MMSE).

A função neurocognitiva é claramente um assunto de elevado interesse nos doentes com metástases cerebrais. Apesar de na maioria dos estudos o MMSE ser o método mais utilizado na avaliação da função neurocognitiva, este é pouco sensível a défices ligeiros e poderá não identificar melhorias subtis entre as avaliações dos doentes (*Herman et al*, 2003; *Aoyama et al*, 2007) <sup>4,29</sup>. Apesar de haver vários instrumentos de medição da função neurocognitiva disponíveis na literatura, optámos por utilizar o MMSE, pela sua rápida e prática aplicabilidade, validação na língua portuguesa e disponibilidade, com o intuito de não só avaliar a função neurocognitiva dos doentes, mas também para validar as respostas dos questionários de QdV. No estudo da RTOG 91-04, os autores propuseram estudar diferentes esquemas de fraccionamento de radioterapia holocraniana, nomeadamente hiperfraccionamento acelerado (54,4Gy, a 1,6Gy/fracção, 2 vezes ao dia) com fraccionamento acelerado (30Gy durante 10 dias). No total, foram incluídos 445 doentes. Os autores recorreram ao MMSE como uma medida adicional na tentativa de refinar a importância do *performance status* nos resultados finais destes doentes (*Murray et al*, 2000) <sup>43</sup>. No seu estudo, concluíram que, apesar de não ter havido diferenças nos dois esquemas de tratamento, a avaliação inicial com o MMSE foi um fator de prognóstico importante da determinação da sobrevivência destes doentes. *Li et al* investigaram a função neurocognitiva de doentes que foram tratados com um radiosensibilizador (gadolínio) e radioterapia holocraniana. Os doentes foram classificados como “boa” ou “fraca” resposta, dependendo se a redução tumoral aos 2 meses fosse superior ou inferior a uma redução de 45% no MMSE. Os resultados demonstraram que os doentes com “boa” resposta sobreviveram mais tempo que os doentes com “fraca” resposta. O tempo para deterioração neurocognitiva foi comparado entre os doentes com “boa” ou “má” resposta, tendo os resultados indicado que os doentes com regressão de volume após radioterapia apresentaram um prolongamento do tempo até deterioração neurocognitiva. Os autores concluíram que a função neurocognitiva e a QdV estavam correlacionadas no seu estudo e

que os esforços efectuados para prevenir o agravamento do *status* cognitivo poderão ajudar a manter a QdV (*Li et al*, 2007) <sup>37</sup>. No nosso estudo, não verificámos diferenças estatisticamente significativas nos resultados de sobrevivência entre doentes com valores de MMSE indicativos de demência, comparativamente aos doentes com MMSE superior ou igual a 23. Uma pontuação abaixo de 23  indicativa de demência. Reportmos uma média de pontuação no MMSE que não variou significativamente entre as avaliações (24,9 em T0, e 24,1 em T2), sendo que a mediana se manteve nos 27 valores entre as avaliações. Estes dados concluem que os doentes no nosso estudo não apresentaram défices cognitivos severos. No que diz respeito  avaliação cognitiva através do MMSE, os valores mantiveram-se constantes antes e após a radioterapia.

Há 30 anos atrás, os tratamentos dos doentes com metástases cerebrais estavam limitados à radioterapia holocraniana e corticoterapia. Atualmente, existem opções terapêuticas adicionais para doentes selecionados que permitem intensificar a abordagem terapêutica, nomeadamente a radiocirurgia e a cirurgia. No entanto, o recurso a estas técnicas deverá ser efectuado em consideração a fatores individuais (como a idade e o *performance status*), a fatores tumorais (progressão de doença, localização, histologia do tumor primário) e ao acesso a tratamentos especializados (como por exemplo a serviços com experiência creditada em radiocirurgia). A consideração mais importante será na determinação de quais fatores serão mais decisivos para cada tratamento. No caso de doentes com metástase única, tanto a radiocirurgia como a cirurgia demonstraram uma melhoria na sobrevivência dos doentes, sendo este um fator a considerar nas decisões clínicas (*Tsao et al*, 2012) <sup>72</sup>. No nosso estudo, 7 doentes (18,0%) fizeram cirurgia prévia, sendo que mais de metade destes doentes permaneceram vivos quando o estudo terminou. No entanto, não foi verificada diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos. Resultados semelhantes foram observados nos doentes que foram submetidos a radiocirurgia após radioterapia holocraniana, apesar de termos apenas 4 doentes (10,0%) submetidos a radiocirurgia, a respetiva sobrevivência mediana foi de 11 meses, considerando que os doentes submetidos a cirurgia apresentaram metástase única e que apenas um doente desses 4 tinha duas metástases intracranianas. Estes resultados reforçam a importância da agressividade dos tratamentos (radiocirurgia e cirurgia) em doentes com bom prognóstico.



Alguns autores estudaram a eficácia do tratamento isolado com radiocirurgia em doentes selecionados, com o intuito de reduzir as toxicidades associadas à radioterapia holocraniana (*Serizawa et al*, 2010; *Aoyama et al*, 2007, *Meyers et al*, 2003; *Kocher et al*, 2011)<sup>3,34,42,62</sup>. No entanto, estes trabalhos não tiveram poder estatístico adequado para detetar diferenças para além da sobrevivência global. O estudo da EORTC 22952-26001 incluiu 335 doentes com 1 a 3 metástases cerebrais submetidos a radiocirurgia isolada ou cirurgia isolada, posteriormente associadas ou não a radioterapia holocraniana. Apesar da sobrevivência semelhante (10,0 meses vs. 10,7 meses, entre cirurgia ou radiocirurgia respetivamente), os doentes com radioterapia holocraniana associada obtiveram uma redução significativa da recidiva de metástase aos dois anos, tanto no local primário de metastização (cirurgia: 59,0% para 27,0%,  $p<0,001$ ; radiocirurgia: 31,0% para 19,0%,  $p=0,040$ ) como em novas localizações do parênquima cerebral (cirurgia: 42,0% para 23,0%,  $p=0,008$ ; radiocirurgia: 31,0% para 19,0%,  $p=0,040$ ). Concluindo, ainda não existe evidência na literatura para omitir a radioterapia holocraniana nestes doentes, mesmo nos com melhor prognóstico (*Kocher et al*, 2011)<sup>34</sup>. No nosso estudo, uma vez que todos os doentes foram submetidos a radioterapia holocraniana, não foi possível comparar resultados de doentes com metástases cerebrais não submetidos a este tratamento.

A administração de corticoides é recomendada para fornecer alívio sintomático temporário dos sintomas secundários às metástases cerebrais. Na nossa instituição, os doentes assintomáticos têm indicação para toma diária basal de 4mg de dexametasona no início da radioterapia, com o intuito de minimizar os efeitos inflamatorios das radiações no parênquima cerebral. Esta dose poderá ser ajustada durante o tratamento, dependendo da evolução sintomática do doente. Por este motivo, todos os doentes estavam sob efeitos de corticosteróides de pelo menos 4mg/dia. Constatámos que em 92% dos doentes nos quais se verificou a deterioração da “perda de apetite” na avaliação da QdV permaneceram com a dose basal de dexametasona (4mg/dia) durante todo o tratamento. Nenhum dos doentes com dose superior a 12mg/dia apresentou deterioração da perda de apetite. Este facto está correlacionado com um dos efeitos secundários da corticoterapia: aumento do apetite. Os resultados obtidos apontam para os benefícios da corticoterapia nestes doentes, pela redução de sintomas associados às metástases cerebrais e pela contribuição no aumento do apetite verificado para doses mais elevadas, que por sua vez poderá contribuir para uma melhoria da QdV destes doentes. No entanto, há que ter em conta os efeitos secundários adicionais com doses elevadas de corticoides (edema, dispepsia, insnias, perda de

memória, alterações de humor). Vários autores relatam que um dos benefícios da radioterapia holocraniana está na possibilidade de redução da dose de corticoides após tratamentos. Na avaliação aos 3 meses após radioterapia (T2), constatamos que houve uma diminuição considerável do uso de corticoides (17/18 doentes diminuíram a dose, sendo que 13 doentes não estavam sob efeitos de corticoides).

A lateralidade tumoral não foi considerada um objetivo para análise no nosso estudo. No entanto, há que considerar que a progressão do tumor cerebral tem manifestação a nível da deterioração neurológica que será dependente da localização das metástases cerebrais, afectando a QdV e a sobrevivência. A localização do tumor interage com a ocorrência e intensidade dos sintomas físicos (*Herman et al*, 2003) <sup>29</sup>.

Nos doentes oncológicos, é bem conhecida a utilização de instrumentos de prognóstico como estratégia de orientação clínica. Naqueles com metástases cerebrais, os fatores como *performance status*, a idade, o status da doença extracraniana e do tumor primário estão estabelecidos como fatores determinantes no prognóstico. No entanto, outros fatores estão descritos na literatura: o número; tamanho e localização das leses; a histologia do tumor primário e; o intervalo de tempo entre o tumor primário e a deteção das metástases cerebrais. O *Recursive partitioning analysis* (RPA) foi o primeiro e mais usado sistema de classificação de prognóstico utilizado para avaliar doentes com metástases cerebrais, no entanto, outros sistemas foram desenvolvidos. O *Graded prognostic assessment* (GPA) para além da inclusão da idade, IK e metástases extra-cranianas, também inclui o número de metástases como parâmetro. Alguns autores descrevem este sistema como mais objetivo, quantitativo e fácil de usar (*Rades et al*, 2002 e 2010) <sup>53,54</sup>. *Villa et al* analisaram prospetivamente o ndice GPA e compararam-no com outros índices de prognóstico publicados na literatura, incluindo o RPA, para avaliação da capacidade de prognóstico destes sistemas de classificação. Os seus resultados não sugeriram maior poder de prognóstico de um sistema para o outro, referiram, no entanto, que o GPA poderá ser mais difícil de usar na prática clínica diária devido ao seu sistema de pontuação pouco intuitivo (*Villa et al*, 2011) <sup>76</sup>. Os nossos resultados sugerem que tanto o RPA como GPA são modelos de predição prognóstica válidos nos doentes com metástases cerebrais, com uma mediana de sobrevivência de 2 meses para ambos os doentes classificados como RPA classe III e GPA 0-1. Estes resultados são consistentes com a literatura, que reportam uma sobrevivência de

2,3 meses nesta classificação (Chow *et al*, 2005; Gerrard *et al*, 2003; Wong *et al*, 2008)<sup>14,24,81</sup>. No entanto, como os autores referem, é necessário alguma precaução ao usar estes modelos de prognóstico. A sua utilização deverá ser sempre integrada com outros aspectos relacionados com a saúde, QdV e parâmetros familiares/sócio-económicos desta tão heterógena população de doentes.

À semelhança do IK, cerca de metade da nossa população de doentes encontrava-se na classificação de RPA III, refletindo mais uma vez o mau prognóstico dos nossos doentes. É pouco claro na literatura quais os doentes que poderão não beneficiar de radioterapia holocraniana. Os nossos resultados sugerem que tanto o RPA III e II têm uma sobrevivência baixa (2 e 3 meses respetivamente). Estes dados são consistentes com outros estudos reportados (Barnes *et al*, 2010; Craighead *et al*, 2010)<sup>5,15</sup>. No entanto, dificilmente se chegará à conclusão que este subgrupo de doentes poderá beneficiar de tratamentos mais agressivos, uma vez que uma revisão recente da *Cochrane* não demonstrou melhoria na sobrevivência ou na QdV nos doentes tratados com radiocirurgia ou cirurgia (Tsao *et al*, 2012)<sup>72</sup>. Tendo em conta que os nossos resultados não demonstraram melhoria da QdV, mas sim deterioração dos sintomas relacionados com a radiação e considerando a curta sobrevivência de 2 meses, questionamos o real valor paliativo dos tratamentos de radioterapia holocraniana em doentes com mau prognóstico (IK ≤ 70, e > de 3 metástases). No entanto, como documentado anteriormente, alguns investigadores reportaram a melhoria de alguns aspectos da QdV nestes doentes e considerando a redução observada na toma de corticoides após os tratamentos, existe alguma renitência em considerar a radioterapia obsoleta nesta população de doentes. O reduzido tamanho da nossa amostra e sendo esta proveniente de um único centro (Serviço de Radioterapia do IPOLFG) implica que os nossos resultados possam não ser representativos da população em geral. O facto de a presença ou não de doença primária progressiva não ter sido significativa no impacto da sobrevivência, permitindo um melhor controlo de doença, faz questionar se a nova era de terapêutica sistémica tem algum impacto no controlo de outros elementos da doença. Uma das críticas deste estudo prospetivo foi não termos a possibilidade de determinar a causa de morte, de forma a averiguar quais os doentes que faleceram por progressão de doença extracraniana. Apesar das eventuais mortes por doença extracraniana poderem ter um impacto na sobrevivência, não verificámos diferenças entre doentes com doença progressiva versus não progressiva. Neste contexto, também não nos parece que os doentes com doença não progressiva possam vir a beneficiar mais da radioterapia em

detrimento de doentes com doença progressiva. *Craighead et al* consideraram que o número de metástases cerebrais é o fator mais decisivo na opção terapêutica destes doentes e realçou a importância de considerar estratégias de como tratar os doentes com mau prognóstico, uma vez estes poderão não beneficiar de tratamentos de radioterapia (*Craighead et al*, 2010) <sup>15</sup>. Os nossos resultados reportaram uma melhoria estatisticamente significativa na sobrevida dos doentes com diagnóstico de lesão única comparativamente aos doentes com duas ou mais lesões (p-value=0,01).

Por fim, alguns autores defendem o destaque da QdV relativamente à Qualidade de Vida Relacionada com a Saúde (QdVRS). *F. Pimentel* defende a subdivisão do conceito QdV, sendo a QdVRS uma parte das suas componentes. Este é um conceito multidimensional para o qual se pretende avaliar os aspectos que podem ser influenciados pela doença ou pelos seus tratamentos (sintomas produzidos pela doença ou tratamentos, funcionalidade física, aspectos psicológicos, aspectos sociais, familiares, laborais e económicos, sendo que todos estes itens estão interrelacionados e influenciam-se entre si (Pimentel, 2006) <sup>51</sup>. No nosso estudo, não se partiu do pressuposto que a QdVRS fosse um fator determinante da QdV nos doentes estudados, sendo que, segundo a nossa apreciação, os dois conceitos são sobreponíveis.

## 9. CONCLUSÕES

A radioterapia holocraniana é um dos principais tratamentos nos doentes com metástases cerebrais. Os nossos resultados demonstraram uma deterioração do estado geral de saúde e da qualidade de vida (QdV), com agravamento dos sintomas relacionados com a radioterapia, nomeadamente sonolência, queda de cabelo, fraqueza das pernas e perda de apetite. Não constatámos melhorias nos diferentes itens de QdV.

Tendo em conta a baixa sobrevivência destes doentes, os nossos resultados enfatizam a extrema necessidade de refinar os critérios de indicação para radioterapia holocraniana, sobretudo nos doentes com pior prognóstico. No entanto, há que tomar em consideração que os doentes oncológicos estão frequentemente dispostos a aceitar qualquer tratamento que lhe poderá aportar esperança de vida. Apesar da fraca resposta em doentes com mau prognóstico, a radioterapia holocraniana ainda está associada a um aumento de sobrevivência (1 a 2 meses) comparativamente nos tratamentos de suporte. Quer-nos parecer da revisão bibliográfica efetuada que o impacto na QdV aos tratamentos está correlacionada com a avaliação do prognóstico dos doentes. Foi nos estudos de doentes com bom prognóstico (metástase única,  $IK > 70$ , sem progressão de doença) que se verificou um impacto positivo da QdV com os tratamentos de radioterapia efetuados, em detrimento dos estudos de doentes com baixa *performance*, nos quais se verificou a deterioração das diferentes escalas de QdV. Esta condição poderá justificar os resultados que obtivemos de deterioração da QdV nas diferentes avaliações. Seria vantajoso a utilização de uma ferramenta de comparação quantitativa entre os diferentes questionários utilizados na literatura. No entanto, devido aos múltiplos fatores de doença (tumor primário, histologia,  $IK$ , status de doença, número de metástases, entre outros)  difícil a elaboração de um grupo homogneo de doentes que nos permita chegar a conclusões definitivas.

Os nossos resultados não reportaram alterações neuro-cognitivas severas ao longo do seguimento dos doentes. Enfatizamos que deverão ser tomadas todas as medidas para minimizar os efeitos da radiação sobre o sistema nervoso central, nomeadamente a terapêutica com corticoides. Por fim, constatamos que tanto o *Recursive Partitioning Analysis* (RPA) como o *Graded Prognosis Assessment* (GPA) foram instrumentos úteis na estratificação de doentes em grupos de prognóstico.

**BIBLIOGRAFIA:**

1. Albert G et al; Quality of life profile: from measure to clinical application. (2002) *The Breast* 11:324-34.
2. Andrews D, Scott C, Sperduto P, Flanders A, Gaspar L, Schell M, et al. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomized trial. (2004) *Lancet* 363(9422):1665-72.
3. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs. stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. (2006) *JAMA* 295:2483-91.
4. Aoyama H, Tago M, Kato N, et al. Neurocognitive function of patients with brain metastasis who received either whole brain radiotherapy plus stereotactic radiosurgery or radiosurgery alone. (2007) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68:1388-95.
5. Barnes E, Chow E, Tsao M et al. Physician expectations of treatment outcomes for patients with brain metastases referred for whole brain radiotherapy. (2010) *Int Oncol Biol Phys* 76(1):187-192.
6. Barnholtz-Sloan J, Sloan A, Davis F. Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System. (2004) *J Clin Oncol* 22:2865-72.
7. Bennett P. Introdução clínica  psicologia da saúde. (2002) Lisboa: Climepsi.
8. Bezjak A, Adam J, Barton R, et al. Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases (2002) *Eur J Cancer* 38:487–96.
9. Bindal R; Sawaya R, Leavens M et al. Surgical Treatment of multiple brain metastases. (1993) *J Neurosurg* 79:210-16.
10. Borgelt B, Gelber R, Kramer S, et al. The palliation of brain metastases: final results of the first two studies by Radiation Therapy Oncology Group. (1980) *Int Oncol Biol Phys* 6:1-9.
11. Cannady S, Cavanaugh K, Lee S, Bukowski R, Olencki T, Stevens G, et al. Results of whole brain radiotherapy and recursive partitioning analysis in patients with brain metastases from renal cell carcinoma: a retrospective study. (2004) *Inter Jour of Rad Oncol Biol Phys* 58(1):253-8;

12. Chang Y, di Tomaso E, et al. Mosaic blood vessels in tumors: frequency of cancer cells in contact with flowing blood. (2007) *Proc Natl Acad Sci* 97:14608-13.
13. Chernov M, Nakaya K, Izawa M, Hayashi M, Usuba Y, Kato K, Muragaki Y, Iseki H, Hori T, Takakura K. Outcome after radiosurgery after radiosurgery for brain metastases in patients with low Karnofsky performance scale (KPS) scores. (2007) *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 67(5):1492-8.
14. Chow E, Davis L, Holden L, Tsao M, Danjoux C. Prospective assessment of patient-rated symptoms following whole brain radiotherapy for brain metastases. (2005) *J Pain Symptom Manage* 30:18–23.
15. Craighead P, Chan A. Defining treatment for brain metastases patients: nihilism versus optimism. (2010) *Support Care Cancer* DOI 10.1007/s00520-010-1068-6.
16. Cramer, J, Spilker B. Quality of life and pharmacoeconomics: an introduction. (1998) *Philadelphia: Lippincott-Raven* xvi, 274.
17. DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S, et al. Principles & Practice of Oncology – 8<sup>th</sup> edition. (2008) Lippincott Williams & Wilkins.
18. Delattre J-Y, Krol G, Thaler H. Distribution of brain metastases. (1988) *Arch Neurol* 45: 741-44.
19. Engel J, Eckel R, et al. The process of metastatisation for breast cancer. (2003) *Eur J Cancer* 39: 1794-2143.
20. Extermann M, Albrand G, Chen H. Are older French patients as willing as older American patients to undertake chemotherapy? (2003) *J Clin Oncol*. Sep 1;21(17):3214-9.
21. Fabi A, Felici A, Metro G et al. Brain metastases from solid tumors: disease outcome according to type of treatment and therapeutic resources of treating center. (2011) *J Exp Clin Cancer Res*. 30:10
22. Gaspar L, Scott C, et al. Recursive partitioning analysis (RPA) of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) brain metastases trial. (1997) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 37 (4): 745-51.
23. Gaspar L, Scott, C.; Murray K et al. Validation of RTOG recursive partitioning analysis (RPA) classification for brain metastases. (2000) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 47:1001-6.
24. Gerrard GE, Prestwich RJ, Edwards A. Investigating the palliative efficacy of whole-brain radiotherapy for patients with multiple-brain metastases and poor prognostic features. (2003) *Clin Oncol. (R Coll Radiol)* 15:422-8.

25. Glantz M, Cole B, Forsyth P, et al. Practice parameter: anticonvulsant prophylaxis in patients with newly diagnosed brain tumors. Report of the Quality Standards Subcommittee of American Academy of Neurology. (2000) *Neurology* 54:1886-93.
26. Gonzalez-Angulo A, Cristofanilli M, Strom E, et al. Central nervous system metastases in patients with high-risk breast carcinoma after multimodality treatment. (2004) *Cancer* 101:1760-6.
27. Gravidovic I, and Posner J. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. (2005) *Jour Neuro-Oncology* 75:05–14.
28. Grossman J. Molecular mechanisms of “detachment-induced apoptosis – anoikis”. (2002) *Apoptosis* 7:247-60.
29. Herman MA, Tremont–Lukats I, Meyers CA, et al. Neurocognitive and functional assessment of patients with brain metastases. (2003) *Am J Clin Oncol* 26:273–9.
30. Horton J, Baxter D, Olson K. The management of metastases to the brain by irradiation and corticosteroids. (1971) *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 111:334-6.
31. Jemal A, Murray T, Ghafor A, Ward E, et al. Cancer Statistics. (2003) *CA Cancer J Clin* 53: 5-26.
32. Kaira K, Takahashi T, Murakami H, Tsuya A, Nakamura Y, Naito T, et al. Long-term survivors of more than 5 years in advanced non-small cell lung cancer. (2010) *Lung cancer* 67(1):120-3.
33. Komosiska K, Kepka L, Niwinska A, Pietrazk L, et al, Prospective evaluation of the palliative effect of whole-brain radiotherapy in patients with brain metastases and poor performance status. (2010) *Acta Oncol* 44:382:8.
34. Kocher M, Soffietti R, Abacioglu U, et al. Adjuvant whole-brain radiotherapy versus observation after radiosurgery or surgical resection of one to three cerebral metastases: results of the EORTC 22952-26001 study. (2011) *J Clin Oncol*. 29:134-41.
35. Lagerwaard FJ, Levendag PC, Nowak PJ, Eijkenboom WM, Hanssens PE, Schmitz PI. Identification of prognostic factors in patients with brain metastases: a review of 1292 patients. (1999) *Internat J Radiat Oncol Biol Phys* 43(4):795-803.
36. Langer CJ, Mehta MP. Current management of brain metastases, with a focus on systemic options. (2005) *J Clin Oncol* 23:6207-19.
37. Li B, Yu J, Suntharalingam M, et al. Comparison of three treatment options for single brain metastasis from lung cancer. (2000) *Int J Cancer* 90:37–45.



38. Li J, Bentzen SM, Renschler M, Mehta MP. Regression after whole-brain radiation therapy for brain metastases correlates with survival and improved neurocognitive function. (2007) *J Clin Oncol* 25:1260–6.
39. Lorenzoni J, Devriendt D, Massager N, David P, Ruiz S, Vanderlinden B, et al. Radiosurgery for treatment of brain metastases: estimation of patient eligibility using three stratification systems. (2004) *Inter J Radiat Oncol Biol Phys* 60(1):218-24.
40. Lutterbach J, BarteltS; Ostertag C. Long-term survival in patients with brain metastases. (2002) *J Cancer Res Clin Oncol* 128:417-42.
41. Martin J, and Kondziolka D. Indications for recession and radiosurgery for brain metastases. (2005) *Curr Opin Oncol* 17:584-7.
42. Meyers C, Wefel J. The use of the mini-mental state examination to assess cognitive functioning in cancer trials: no ifs, ands, buts or sensitivity. (2003) *J Clin Oncol* 21:3557-58.
43. Murray K, Scott C, Zachariah B, et al. Importance of the Mini-Mental Status Examination in the treatment of patients with brain metastases: a report from the RTOG protocol 91-04. (2000) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48(1):59-64.
44. Murray KJ, Scott C, Greenberg HM et al. A randomized phase III study of accelerated hyperfractionation versus standard in patients with unresected brain metastases: a report of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG 9104). (1997) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 39:571-4.
45. Nayak L, Quant Lee E, Wen P. Epidemiology of Brain Metastases. (2012) *Curr Oncol Rep* 14:48-54.
46. Nieder C, Geinitz H, Molls M. Validation of the graded prognostic assessment index for surgically treated patients with brain metastases. (2008) *Anticancer Res* 28(5B):3015-7.
47. Nieder C; Nestle U, Motaref B, Walter K, Niewald M, Schnabel K: Prognostic factors in brain metastases: should patients be selected for aggressive treatment according to recursive partitioning analysis (RPA) classes? (2000) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46(2):297-302.
48. Nussbaum E, Djalilian H et al. Brain metastases: histology, multiplicity, surgery, and survival. (1988) *Cancer (Phila)* 45:741-4.
49. Passik S, and Kirsh K. The importance of quality-of-life endpoints in clinical trials to the practicing oncologist. (2000) *Hematol Oncol Clin North Am* 14(4):877-86.

50. Patchell R, Tibbs P, Walsh J, et al. A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. (1990) *N Engl J Med* 322:494–500.
51. Pimentel F. Qualidade de Vida e Oncologia. (2006) Edies Almedina.
52. Posner JB, Chernik et al. Intracranial metastases from systemic cancer (1978). *Adv Neurol* 19:575-87.
53. Rades D, Dunst J, Schild S. A new scoring system to predicting the survival of patients treated with whole-brain radiotherapy for brain metastases. (2008) *Strahlenther Onkol* 184(5):251-5.
54. Rades D, Dziggel L, Haatanen T, Veninga T, Lohynska R, Dunst J, et al. Scoring Systems to Estimate Intracerebral Control and Survival Rates of Patients Irradiated for Brain Metastases. (2011) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15;80(4): 1122-7.
55. Ramaswamy S, Ross KN, Lander ES, et al. A molecular signature of metastases in primary solid tumors. (2003) *Nature Genet* 33: 49-54.
56. Roos D, Wirth A, Burmeister BH, et al. Whole brain irradiation following surgery or radiosurgery for solitary brain metastases: mature results of a prematurely closed randomized trans-Tasman Radiation Oncology Group trial (TROG 98.05). (2006) *Radiother Oncol* 80:318-22.
57. Rosenman J and Choi NC. Improved quality of life of patients with small-cell carcinoma of the lung by elective irradiation of the brain. (1982) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 8:1041–3.
58. Ryken T, McDerott M, Robinson P et al. The role of steroids in management of brain metastases: a systematic review and evidence-based clinical practice guideline. (2010) *J Neurooncol*. 96:103-14.
59. Schouten L, Rutten J, Huveneers H, Twisjnstra A. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. (2002) *Cancer* 94:2698-705.
60. Schwarzer R, and Leppin A. Social Support and Health: A meta-analysis. (1989) *Psychol Health* 3(1):1-15.
61. Sehlen S, Lenk M, Hollenhorst H, et al. Quality of life (QOL) as predictive mediator variable for survival in patients with intracerebral neoplasm during radiotherapy. (2003) *Onkologie* 26:38–43.
62. Serizawa T, Hirai T, Nagano O, et al. Gamma knife radiosurgery for 1-10 brain metastases without prophylactic whole-brain radiation therapy: analysis of cases meeting the Japanese prospective multi- institute study (JLG0901) inclusion

- criteria. (2010) *J Neurooncol* 98: 163-7.
63. Soltys S, Adler J, Lipani J, et al. Stereotactic radiosurgery of postoperative resection cavity for brain metastases. (2008) *Int J Radiat Biol Phys* 70:187-93.
64. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar LE, Mehta M, Curran W. A New Prognostic Index and Comparison to Three Other Indices for Patients With Brain Metastases: An Analysis of 1,960 Patients in the RTOG Database. (2008) *Inter J Radiat Oncol Biol Phy* 70(2):510-4.
65. Sperduto P, Chao S, Sneed P, Luo X, Suh J, Roberge D, et al. Diagnosis specific prognostic factors, indexes, and treatment outcomes for patients with newly diagnosed brain metastases: a multi-institutional analysis of 4,259 patients. (2010) *Inter J Radiat Oncol Biol Phys* 77(3):655-61.
66. Stafinski T, Jhangri GS, Yan E, Menon D. Effectiveness of stereotactic radiosurgery alone or in combination with whole brain radiotherapy compared to conventional surgery and/or whole brain radiotherapy for the treatment of one or more brain metastases: a systematic review and meta-analysis. (2006) *Cancer Treat Rev* 32:203-213.
67. Stark A, Stohring C, Hedderich J, et al. Surgical treatment for brain metastases: Prognostic factors and survival in 309 patients with regard to patient age. (2011) *J Clin Neurosci* 18:34-8.
68. Steinman D, Schafer C, et al. Effects of radiotherapy for brain metastases on quality of life (QoL). (2009) *Strahlenther Onkol* 3:190-6
69. Sugino T, Kusakabe T, Hoshi N, et al. An invasion-independent pathway of blood-borne metastasis – a new murine mammary tumor model. (2002) *Am J Pathol* 160:1973-80.
70. Sul J, and Posner J. Brain metastases: epidemiology and pathophysiology. (2007) *Cancer Treat Res* 136:1-21.
71. Tendulkar RD, Liu SW, Barnett GH, Vogelbaum MA, Toms SA, Jin T, et al. RPA classification has prognostic significance for surgically resected single brain metastasis. (2006) *Inter J Radiat Oncol Biol Phys* 66(3):810-7.
72. Tsao M, Rades D, Wirth A. Radiotherapeutic and surgical management for newly diagnosed brain metastasis(es): An American Society for Radiation Oncology evidence-based guideline. Practical Radiation Oncology (2012) xx, xxx-xxx
73. Tsao, M, Lloyd N; Wong R, et al. BMC Clinical practice guideline on the optimal radiotheurapeutic management of brain metastases. (2005) *BMC Cancer* 5:34.

74. Van der Molen A, and Bellin M. Extracellular gadolinium-based contrast media: differences in diagnostic efficacy. (2008) *Eur J Radiol* 66:168-74.
75. Vecht C; Hovestadt A, Verbiest H, van Vliet J, van Putten W. Dose effect relationship of dexamethasone on Karnofsky performance in metastatic brain tumors: a randomized study of doses of 4,8, and 16mg per day. (1994) *Neurology* 44(4): 675-80.
76. Villa S, Weber D, et al. Validation of the new graded prognostic assessment scale for brain metastases: a multicenter study. (2010) *Biomed Central – Radiation Oncology* 6:23.
77. Waldron D, O’Boyle C, and Kearney M, et al. Quality of life measurement in advanced cancer: Assessing the individual. (1999) *J Clin Oncol* 17:3603-11.
78. Weiss L. Comments on hematogeneous metastatic patterns in humans as revealed by autopsy. (2002) *Clin Exp Metastasis* 10: 191-9.
79. Weltman E, Salvajoli J, Brandt R, de Moraes Hanriot R, Prisco F, Cruz J, et al. Radiosurgery for brain metastases: a score index for predicting prognosis. (2000) *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46(5):1155-61.
80. Whyckoff J, Jones J, Condeelis J. A critical step in metastasis: in vivo analysis of intravasation at the primary tumor. (2000) *Cancer research* 60:2504-11.
81. Wong J, Hird A, Kirou-Mauro A, Napolskikh J, Chow E. Quality of life in brain metastases radiation trial: a literature review. (2008) *Current Oncology* 15(5):25-43.
82. Yaneva MP, Semerdjiva MA; Assessment of effect of palliative radiotherapy for cancer patients with intracranial metastases using EORTC-QLQ-C30 questionnaire. (2006) *Folia Medica* 48:23-9.
83. Yanick R, Edwards B, Yates J. Assessing the quality of life of cancer patients: practical issues in study implementation. (1989) *J Psychoc Oncol* 7:59-74.
84. Yawn B, Wollan P, Schroeder C, et al. Temporal and gender-related trends in brain metastases from lung and breast cancer. (2003) *Minn Med* 86:32-7.
85. Yolkoi K, Kamiya N, Tominaga K et al. Detection of brain metastases in potentially operable non-small cell lung cancer – A comparison of CT and MRI. (1999) *Chest* 115:714-19



## CONSENTIMENTO INFORMADO

**Caro Utente,**

Estamos a efetuar um estudo sobre o impacto dos tratamentos de radioterapia no doente oncológico, assim como as suas implicações na vida de cada um. Temos como objectivo melhorar os cuidados prestados aos doentes, assim como a educação prestada aos mesmos na nossa instituição de saúde.

Pretendemos avaliar a Qualidade de Vida em doentes com diagnóstico de metastização cerebral antes e depois do tratamento de radioterapia holocraniana. Este estudo consiste numa avaliação quantitativa, prospectiva e descritiva que tem como população alvo os doentes tratados no Instituto Português de Oncologia Francisco Gentil de Lisboa, E.P.E. (IPOLFG). Como instrumento de medida, recorreremos a questionários de Qualidade de Vida que pretendemos que sejam respondidos no início do tratamento, 1 e 3 meses após conclusão da radioterapia.

Pretendemos também avaliar a função neuro-cognitiva dos doentes através de um teste com 30 perguntas rápidas que incluem aritmética, memória e orientação.

Os questionários são específicos para, em doentes oncológicos, avaliar a Qualidade de Vida através de 30 questões. O primeiro questionário tem 5 escalas funcionais (física, desempenho, emocional, cognitiva e social) e 3 escalas de sintomas (fadiga, náusea e vômito e dor), uma escala global do estado de saúde e 6 questões simples que avaliam sintomas comuns nos doentes oncológicos (dispneia, insónia, obstipação, diarreia, perda de apetite e dificuldades financeiras). O segundo questionário é específico para lesões no sistema nervoso, com 20 perguntas adicionais. Engloba domínios como distúrbios visuais, disfunção motora e dificuldade de comunicação, assim como outra sintomatologia.

O preenchimento deste questionário é simples, ao longo do mesmo encontrará indicações específicas para o seu preenchimento. Não existem respostas certas ou erradas, pelo que qualquer resposta é considerada correta, o importante é que responda com sinceridade às questões colocadas.

É importante que responda a todas as questões, pelo que lhe pedimos que reveja as respostas antes de entregar os questionários. Garantimos que a análise das suas respostas será tratada de forma imparcial e transparente, com garantia de confidencialidade das informações e preservação da sua identidade.

Esta investigação será voluntária, pelo que poderá ser interrompida a qualquer momento sem consequências para o seu tratamento. Se por qualquer razão não quiser participar, tem todo o direito de o fazer, sem consequências para o seu tratamento.

Muito obrigado pela atenção dispensada.

O investigador principal.

Gonçalo Fernandez



## EORTC QLQ-C30 (version 3)

Gostaríamos de conhecer alguns pormenores sobre si e a sua saúde. Responda você mesmo/a, por favor, a todas as perguntas fazendo um círculo à volta do número que melhor se aplica ao seu caso. Não há respostas certas nem erradas. A informação fornecida é estritamente confidencial.

Escreva as iniciais do seu nome:

--	--	--	--	--

A data de nascimento (dia, mês, ano):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

A data de hoje (dia, mês, ano):

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	Não	Um pouco	Bastante	Muito
1. Custa-lhe fazer esforços mais violentos, por exemplo, carregar um saco de compras pesado ou uma mala?	1	2	3	4
2. Custa-lhe percorrer uma <u>grande</u> distância a pé?	1	2	3	4
3. Custa-lhe dar um <u>pequeno</u> passeio a pé, fora de casa?	1	2	3	4
4. Precisa de ficar na cama ou numa cadeira durante o dia?	1	2	3	4
5. Precisa que o/a ajudem a comer, a vestir-se, a lavar-se ou a ir à casa de banho?	1	2	3	4

### Durante a última semana :

	Não	Um pouco	Bastante	Muito
6. Sentiu-se limitado/a no seu emprego ou no desempenho das suas actividades diárias?	1	2	3	4
7. Sentiu-se limitado/a na ocupação habitual dos seus tempos livres ou noutras actividades de lazer?	1	2	3	4
8. Teve falta de ar?	1	2	3	4
9. Teve dores?	1	2	3	4
10. Precisou de descansar?	1	2	3	4
11. Teve dificuldade em dormir?	1	2	3	4
12. Sentiu-se fraco/a?	1	2	3	4
13. Teve falta de apetite?	1	2	3	4
14. Teve enjoos?	1	2	3	4
15. Vomitou?	1	2	3	4

Por favor, passe à página seguinte



**Durante a última semana :**

	<b>Não</b>	<b>Um pouco</b>	<b>Bastante</b>	<b>Muito</b>
16. Teve prisão de ventre?	1	2	3	4
17. Teve diarreia?	1	2	3	4
18. Sentiu-se cansado/a?	1	2	3	4
19. As dores perturbaram as suas actividades diárias?	1	2	3	4
20. Teve dificuldade em concentrar-se, por exemplo, para ler o jornal ou ver televisão?	1	2	3	4
21. Sentiu-se tenso/a?	1	2	3	4
22. Teve preocupações?	1	2	3	4
23. Sentiu-se irritável?	1	2	3	4
24. Sentiu-se deprimido/a?	1	2	3	4
25. Teve dificuldade em lembrar-se das coisas?	1	2	3	4
26. O seu estado físico ou tratamento médico interferiram na sua vida <u>familiar</u> ?	1	2	3	4
27. O seu estado físico ou tratamento médico interferiram na sua actividade <u>social</u> ?	1	2	3	4
28. O seu estado físico ou tratamento médico causaram-lhe problemas de ordem financeira?	1	2	3	4

**Nas perguntas que se seguem faça um círculo à volta do número, entre 1 e 7, que melhor se aplica ao seu caso**

29. Como classificaria a sua saúde em geral durante a última semana?

1	2	3	4	5	6	7
Péssima						Óptima

30. Como classificaria a sua qualidade de vida global durante a última semana?

1	2	3	4	5	6	7
Péssima						Óptima



## **EORTC QLQ - BN20**

Às vezes os doentes relatam que tem os seguintes sintomas ou problemas. Por favor, indique em que medida sentiu estes sintomas ou problemas durante a semana passada.

<b>Durante a semana passada:</b>	<b>Não</b>	<b>Um pouco</b>	<b>Bastante</b>	<b>Muito</b>
31. Sentiu incertezas em relação ao futuro?	1	2	3	4
32. O seu estado de saúde piorou?	1	2	3	4
33. As alterações da vida familiar preocuparam-no?	1	2	3	4
34. Teve dores de cabeça?	1	2	3	4
35. As suas perspectivas sobre o futuro pioraram?	1	2	3	4
36. Teve visão dupla, isto é, viu duas imagens?	1	2	3	4
37. A sua visão ficou enevoada?	1	2	3	4
38. Teve dificuldades em ler por causa da sua visão?	1	2	3	4
39. Teve convulsões?	1	2	3	4
40. Teve falta de força num dos lados do corpo?	1	2	3	4
41. Teve dificultada em arranjar as palavras certas para se expressar?	1	2	3	4
42. Teve dificuldade em falar?	1	2	3	4
43. Teve dificuldade em transmitir os seus pensamentos?	1	2	3	4
44. Sentiu-se sonolento durante o dia?	1	2	3	4
45. Teve dificuldade em coordenar os seus movimentos?	1	2	3	4
46. A perda de cabelo incomodou-o?	1	2	3	4
47. A comichão na pele incomodou-o?	1	2	3	4
48. Teve fraqueza em ambas as pernas?	1	2	3	4
49. Sentiu dificuldades em permanecer de pé?	1	2	3	4
50. Teve problemas em controlar a bexiga?	1	2	3	4

## Mini Mental State Examination (MMSE)

### 1. Orientação (1 ponto por cada resposta correcta)

Em que ano estamos? \_\_\_\_\_  
Em que mês estamos? \_\_\_\_\_  
Em que dia do mês estamos? \_\_\_\_\_  
Em que dia da semana estamos? \_\_\_\_\_  
Em que estação do ano estamos? \_\_\_\_\_

Nota: \_\_\_\_\_

Em que país estamos? \_\_\_\_\_  
Em que distrito vive? \_\_\_\_\_  
Em que terra vive? \_\_\_\_\_  
Em que casa estamos? \_\_\_\_\_  
Em que andar estamos? \_\_\_\_\_

Nota: \_\_\_\_\_

### 2. Retenção (contar 1 ponto por cada palavra correctamente repetida)

"Vou dizer três palavras; queria que as repetisse, mas só depois de eu as dizer todas; procure ficar a sabê-las de cor".

Pêra \_\_\_\_\_  
Gato \_\_\_\_\_  
Bola \_\_\_\_\_

Nota: \_\_\_\_\_

### 3. Atenção e Cálculo (1 ponto por cada resposta correcta. Se der uma errada mas depois continuar a subtrair bem, consideram-se as seguintes como correctas. Parar ao fim de 5 respostas)

"Agora peço-lhe que me diga quantos são 30 menos 3 e depois ao número encontrado volta a tirar 3 e repete assim até eu lhe dizer para parar".

27\_ 24\_ 21 \_ 18\_ 15\_

Nota: \_\_\_\_\_

### 4. Evocação (1 ponto por cada resposta correcta.)

"Veja se consegue dizer as três palavras que pedi há pouco para decorar".

Pêra \_\_\_\_\_  
Gato \_\_\_\_\_  
Bola \_\_\_\_\_

Nota: \_\_\_\_\_

### 5. Linguagem (1 ponto por cada resposta correcta)

a. "Como se chama isto? Mostrar os objectos:

Relógio \_\_\_\_\_  
Lápis \_\_\_\_\_

Nota: \_\_\_\_\_

b. "Repita a frase que eu vou dizer: O RATO ROEU A ROLHA"

Nota: \_\_\_\_\_

c. "Quando eu lhe der esta folha de papel, pegue nela com a mão direita, dobre-a ao meio e ponha sobre a mesa"; dar a folha segurando com as duas mãos.

Pega com a mão direita \_\_\_\_\_

Dobra ao meio \_\_\_\_\_

Coloca onde deve \_\_\_\_\_

Nota: \_\_\_\_\_

d. "Leia o que está neste cartão e faça o que lá diz". Mostrar um cartão com a frase bem legível, "FECHE OS OLHOS"; sendo analfabeto lê-se a frase.

Fechou os olhos \_\_\_\_\_

Nota: \_\_\_\_\_

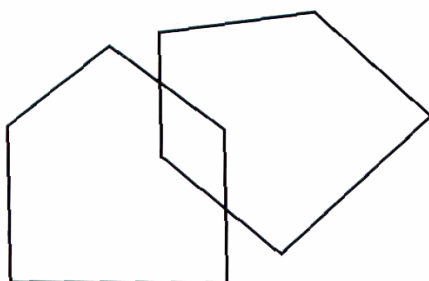
e. "Escreva uma frase inteira aqui". Deve ter sujeito e verbo e fazer sentido; os erros gramaticais não prejudicam a pontuação.

Frase: \_\_\_\_\_

Nota: \_\_\_\_\_

#### 6. Habilidade Construtiva (1 ponto pela cópia correcta.)

Deve copiar um desenho. Dois pentágonos parcialmente sobrepostos; cada um deve ficar com 5 lados, dois dos quais intersectados. Não valorizar tremor ou rotação.



Cópia: \_\_\_\_\_

Nota: \_\_\_\_\_

**TOTAL**(Máximo 30 pontos): \_\_\_\_\_

**Considera-se com defeito cognitivo:**

- analfabetos  $\leq 15$  pontos
- 1 a 11 anos de escolaridade  $\leq 22$
- com escolaridade superior a 11 anos  $\leq 27$

## Parecer da Comissão de Ética

O projecto de investigação: "IMPACTO DA RADIOTERAPIA NA QUALIDADE DE VIDA EM DOENTES COM METASTIZAÇÃO CEREBRAL" – GIC/629A da responsabilidade do investigador, Gonçalo Fernandez, surge no âmbito do Mestrado em Cuidados Paliativos a decorrer na Faculdade de Medicina de Lisboa.

É um estudo descritivo Institucional que pretende avaliar o impacto da radioterapia na qualidade de vida dos doentes com metastização cerebral. Este estudo realizar-se-á no serviço de Radioterapia do IPOFG.

A Comissão de Ética considera que este projecto de investigação está claro quanto aos objectivos, e a temática é relevante para o IPOFG.

O Consentimento Informado está claro quanto à participação voluntária e a possibilidade de recusar, sem que essa decisão possa causar qualquer prejuízo na assistência prestada.

Este estudo não representa quaisquer encargos para o IPOFG.

IPOFG-EPE, 14 de Agosto de 2012

P' Comissão de Ética

Maria Manuela Paiva



COMISSÃO DE ÉTICA